

Aus der Universitätsstrahlenklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont

Zur Frage der Strahlentoleranz normaler Gewebe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Freimut Lillemeier
aus Castrop-Rauxel

Marburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554402_0086

Aus der Universitätsstrahlenklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont

Zur Frage der Strahlentoleranz normaler Gewebe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Freimut Lillemeier
aus Castrop-Rauxel

Marburg 1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 16.6.66
gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med. O. Braun-Falco
Referent: Prof.Dr.med. R. du Mesnil de Rochemont
Correferent: Doz. Dr. med. F. Hess

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
A. Einleitung und Themastellung	3
Begriff der Toleranzdosis und ihre Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.	3
B. Die Wirkung ionisierender Strahlen auf:	
a) Gehirn und Rückenmark	9
b) die Lungen	16
c) das Herz	23
d) den Larynx	27
e) Ösophagus und Trachea	30
f) den Magen-Darm-Trakt	32
g) die Nieren	38
h) Rectum und Blase	44
C. Zusammenfassung	51
Angaben der Toleranzdosen für die einzelnen Organe.	
D. Literaturangaben	53

Bei der Behandlung bösartiger Geschwülste durch ionisierende Strahlen bleibt es, durch die Lage des Tumors bedingt, teilweise nicht aus, daß gesundes Gewebe mit einer höheren Strahlendosis belastet werden muß. Hierdurch kann es zu Gewebsreaktionen kommen, die nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Um die Strahlentherapie nicht mit vermeidbaren Komplikationen zu belasten, ist es daher notwendig, bei der Aufstellung des Bestrahlungsplanes die Toleranzdosen des gesunden Gewebes zu berücksichtigen.

In dieser Arbeit sollen auf Grund histologischer, histochemischer sowie funktionell-klinischer Veränderungen die Strahlendosen aus der Literatur und auf Grund der Erfahrungen der Marburger Strahlenklinik ermittelt werden, die von verschiedenen Organen bei der Strahlentherapie bösartiger Tumoren toleriert werden, ohne daß es zu bleibenden Schäden des durchstrahlten gesunden Gewebes kommt.

Der Begriff der Toleranzdosis

Unter der Toleranzdosis wird die höchst zulässige Bestrahlungsdosis verstanden, die im gesunden Gewebe zu keinen schweren irreversiblen morphologischen oder funktionellen Schäden führt und die in Hinblick auf den therapeutischen Erfolg der Strahlenbehandlung in Kauf genommen werden darf.

Die Toleranzdosis ist vor allem von der Strahlensensibilität des Gewebes, von der Strahlenart und von den physikalischen Bedingungen, unter denen die Strahlen appliziert werden, abhängig. Unter den Bestrahlungsbedingungen sind besonders die Fraktionierung, Protrahierung und die Größe des Strahlungsgebietes von Bedeutung.

Nach den Untersuchungen von COUTARD, REGAUD, H. MEYER, SCHINZ und HOLTHUSEN hat sich vor allem WACHSMANN 1943 eingehend mit dem Problem der Fraktionierung beschäftigt.

Bei der Fraktionierung geht man von dem Gedanken aus, durch eine zeitliche Verteilung der Gesamtdosis die bestehenden Unterschiede zwischen gesundem und krebserkranktem Gewebe zu erhöhen. Hierfür wurde der Begriff Elektivität geprägt.

Man versteht darunter das Verhältnis der Strahlenwirkung in

dem mitbestrahlten gesunden Gewebe zur Schädigung im Krankheitsherd. Bei der Klärung der Frage, wie eine Elektivitätserhöhung möglich sei, kam WACHSMANN (169) zu folgenden Ergebnissen: Er unterscheidet 3 Gruppen von Geweben. Diese werden als "normal", "vital" und "ruhend" bezeichnet und sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres Verhaltens bei der Fraktionierung in der Art, daß der Fraktionierungsfaktor (Zeitfaktor bei der Fraktionierung) bei der 1. Gruppe größer als 1 ist, in der 2. dagegen kleiner. In der 3. Gruppe ist er wahrscheinlich 1. Die bösartigen Zellen reagieren bei der Fraktionierung wie die "vitalen" Zellen. Aus dem verschiedenen Verhalten der "normalen" und "vitalen" Zellen leitet WACHSMANN die Berechtigung ab, zwecks Erhöhung der Elektivität zu fraktionieren.

Unter der Protrahierung versteht man eine Bestrahlung mit verminderter Dosisleistung, d.h., die Strahlendosis pro Zeiteinheit ist herabgesetzt. In der Praxis wird dabei die Bestrahlungszeit verlängert. HOLTHUSEN (in 92) hebt hervor, daß der Einfluß der Protrahierung auf die Gewebsverträglichkeit bei Protrahierung unterteilter und deshalb weit unter der Toleranzgrenze liegender Einzeldosen nicht so stark zum Ausdruck kommt wie bei der Protrahierung von Volldosen. STRANDQUIST (162) glaubt den Protrahierungsfaktor bei fraktionierter Bestrahlung in gewissen Grenzen außer Acht lassen zu können. Er begründet dies durch seine jahrelangen Beobachtungen: Bei frakt. Bestrahlung kann an der Haut kein deutlicher Unterschied der Hautwirkung festgestellt werden, wenn die Intensität der Einzelbestrahlung im Verhältnis 1:10 variiert. Weder im Intervall 5-50 R/min, noch in dem von 25-250 R/min. KEPP (92) schließt sich dieser Meinung an; wenn auch mit der Einschränkung, daß eine Erythemreaktion nicht ausreicht, um derartige Unterschiede eindeutig zu erfassen.

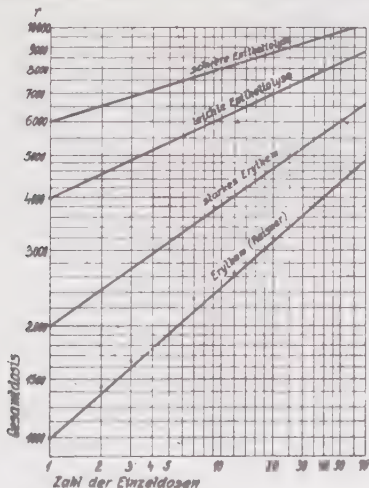
Die Haut ist eines der Organe, die in bezug auf die biolog. Strahlenwirkung am gründlichsten erforscht ist, weil bei der Orthovolttherapie die Strahlenverträglichkeit der Haut ein limitierender Faktor ist. So ist es auch verständlich,

daß die Haut in den Versuchen über die Bedeutung der Fraktionierung und Protrahierung eine große Rolle gespielt hat. Der Einfluß der Fraktionierung ist von REISNER (131) an der Haut eingehend untersucht worden. Nach dem Ergebnis dieser Untersuchung wird z.B. bei Anwendung harter Strahlen und einer Dosisleistung von 40 R/min bei Applikation der Erythemdosis in 24 stündigen Abständen ein Normalerythem erzielt in:

1 .	800 R =	800 R
2 .	520 R =	1040 R
3 .	400 R =	1200 R
4 .	320 R =	1280 R
7 .	240 r =	1680 R
10 .	180 r =	1800 R
12 .	160 r =	1920 R

Hierbei beziehen sich die Dosisangaben auf den gleichen Erythemeffekt.

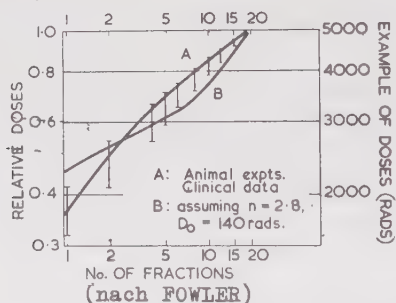
Aus diesen und zahlreichen anderen Versuchen von REISNER wird ersichtlich, daß sich durch Fraktionierung eine erhebliche Steigerung der Toleranzdosis der Haut erreichen läßt. Die Bedeutung der Fraktionierung bei der Haut läßt sich eindrucksvoll demonstrieren, wenn man die verabreichte Gesamtdosis in Abhängigkeit von der Zahl der E D aufträgt.



(nach WACHSMANN)

In neuester Zeit beschäftigt sich FOWLER (55) mit dem Problem der Fraktionierung, um sich von der arbeitstechnisch bedingten "five fractions week" loszulösen. Er hat seine Untersuchungen an der Schweinehaut durchgeführt, weil diese der menschlichen Haut am ehesten gleichkommt.

FOWLER geht in seiner Arbeit von 2 Kurven, A und B, aus. A repräsentiert die veröffentlichten Ergebnisse über den Anstieg der Toleranz bei Fraktionierung. Sie steht auch mit den im Tierexperiment gefundenen Werten im Einklang. Die Kurve B wurde durch die Überlebensrate normaler Zellen nach fraktionierter Bestrahlung im Experiment gewonnen. Für die Strahlentherapie liegt die empirische Beziehung zwischen der Gesamtdosis und der Zahl der Fraktionen genau zwischen den beiden Kurven A und B, wenn es sich um normales Gewebe handelt.



Ein weiterer Faktor, der Berücksichtigung finden muß, ist die Bestrahlungsfeldgröße. Mit zunehmender Feldgröße wird der Streuzusatz größer. Deshalb soll die Feldgröße möglichst klein gehalten werden, denn die Strahlentoleranz nimmt bei Verringerung der Feldgröße erheblich zu. So ist es möglich bei kleineren Feldern höhere Dosen zu applizieren. Es muß jedoch beachtet werden, daß das Bestrahlungsfeld so groß ist, daß der ganze Krankheitsherd im Strahlenkegel bleibt. Obwohl bei der Protrahierung eine gewisse Gewebsschonung zu beobachten ist (162), wird bei der Röntgentherapie auf sie verzichtet, weil eine Protrahierung über einen Zeitraum von Stunden erst einen eindeutigen Effekt hat. Dagegen spielt die Fraktionierung eine bedeutende Rolle in der Strahlen-

therapie. Es können hierdurch große Dosen an den Herd gebracht werden. Ein weiterer Vorteil ist, daß sich das gesunde Gewebe bei der Fraktionierung schneller erholt. Nach diesen Ausführungen muß man bei der Festlegung der Toleranzdosis die Fraktionierung, Protrahierung und Feldgröße unbedingt berücksichtigen.

Toleranzdosen verschiedener gesunder Organe

Im anschließenden Teil werden die Wirkungen ionisierender Strahlen auf folgende Organe analysiert:

- 1) Gehirn, Rückenmark
- 2) Lunge
- 3) Herz
- 4) Larynx, Oesophagus und Trachea
- 5) Magen-Darm-Trakt
- 6) Nieren
- 7) Blase und Rectum.

Das Ziel ist dabei, die Strahlendosen festzulegen, die im gesunden Gewebe verabreicht werden können, ohne daß es zu bleibenden morphologischen und funktionellen Schädigungen kommt.

1.) Die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Gehirn

Im Jahre 1903, wenige Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen, wurden von HEINECKE (70, 71) im Tierversuch die ersten strahlenbedingten Schädigungen des ZNS an Ganglienzellen beobachtet. 1930 teilten FISCHER und HOLFELDER (54) in einer Arbeit eine Wirkung der Strahlen auf das menschliche Gehirn mit. Sie beobachteten eine lokale Amyloidbildung als Spätfolge von Röntgenbestrahlung.

Dennoch wurde das ausgereifte Nervengewebe bis in die jüngste Zeit hinein im allgemeinen als das strahlenresistenteste Gewebe des menschlichen und tierischen Körpers angesehen. Dagegen wurde das nicht ausgereifte Nervensystem, sowohl des Menschen als auch der Tiere, als höchst strahlensensibel betrachtet.

Die Strahlenschäden des Gehirns können entweder als Folge eines primären Schadens der Gehirnzellen oder als sekundäre Schäden der Gefäße gedeutet werden.

So ist es zu verstehen, daß sich auf der einen Seite bei den Autoren (2; 3; 4; 29; 40; 41; 74; 75; 76; 77; 96; 123; 154; 155; 190; 191) auf Grund ihrer Beobachtungen und Befunde die Auffassung durchgesetzt hat, daß die beobachteten Schäden direkt, also primär, durch Laesion der Neurone und Gliazellen zustande kommen.

Andere Forscher, vorwiegend vertreten von SCHOLZ und Mitarbeiter (29; 108; 148; 149; 150;) sind durch ihre Versuche aber zu der gegensätzlichen Meinung gekommen, daß die Auswirkungen der Strahlen auf das Gehirn sekundärer Natur und durch strahlenbedingte Gefäßschäden zu erklären sind.

Die ersten umfassenden Versuche über die Strahlenempfindlichkeit des Gehirns für Röntgenstrahlen stammen von SCHOLZ (147; 151). Er beobachtete, daß bei jungen Hunden die angewandten geringen Dosen 600 - 1200 R meist in der Hirnrinde lokalisierte multiple Nekrosen oder Nekrobiosen hervorrufen. Diese führen unter Zurückbleiben des Massenwachstums des Gehirns schließlich zu mehr oder weniger ausgedehnten, teilweise cystischen Narben. Form und Lage der Gewebszerstörung lassen dabei ihre Abhängigkeit von örtlichen Störungen des Kreislaufs deutlich erkennen.

Bei erwachsenen Tieren unterscheidet SCHOLZ die Frühreaktion und die Spätschäden:

Die Frühreaktionen sind durch leichtere Entzündungserscheinungen (schon bei 4 HED $\sim$ 2220 R; 170 KV; 0,5 Cu; 40 cm Distanz) an intracerebralen Gefäßapparat gekennzeichnet. Sie treten als dichte lymphoplasmo cytäre Infiltrationen der adventitiellen Räume der größeren Gefäße, bevorzugt in der weißen Substanz, in Erscheinung. Die entzündlichen Veränderungen sind 14 Tage nach der Bestrahlung noch nicht nachweisbar; nach 5 Wochen sind sie voll ausgeprägt. Danach bilden sie sich allmählich wieder zurück. Klinisch bleiben sie unbemerkt.

Bei den Spätschäden handelt es sich um multiple kleinere und größere Totalnekrosen, in denen das Gewebe dem plötzlichen Untergang verfällt; seltener um reine Blutungen. Man findet neben frischen Nekrosen mit erst ganz geringer Gewebsreaktion andere, die in Abbau und Abräumung schon fortgeschritten sind; und solche, die sich bereits dem Zustand ruhender Narben nähern. Es kommt also immer von neuem zu Nekrosen und Blutungen und es entwickelt sich klinisch das Bild einer fortschreitenden Hirnerkrankung.

Die Spätschäden treten frühestens nach 3 Monaten auf. Als Ursache sind fortschreitende Veränderungen an zahlreichen kleinen Hirngefäßen und Kapillaren anzusehen. Es sind Fibrose, Hyalinisierung und endarteriitische Erscheinungen festgestellt worden. Auffällig ist dabei die Infiltration von Gefäßwänden, gelegentlich auch des die Gefäße umgebenden Hirngewebes mit einer eigenartigen Eiweißsubstanz. Färberisch zeigt sie die gleiche Eigenschaft wie das Amyloid.

Diese Beobachtungen wurden auch am menschlichen Gehirn gemacht und von zahlreichen Forschern bestätigt (7; 32; 89; 152; 160; 168; 188; 195; 198)

SCHOLZ hat sich bei seinen Experimenten nur Strahlenquellen bedient, die von begrenzter Energie und Intensität waren. In neuester Zeit hat Arnold (2) Versuche mit Strahlen von viel höherer Energie und Intensität gemacht, nämlich mit einem 23 MeV-Betatron-Gerät.

Überraschenderweise hat sich dabei herausgestellt, daß die Strahlenschädigung des Gehirns in Abhängigkeit von der Art der Bestrahlung verschiedene Formen annehmen kann.

1) Die akute Strahlennekrose: Sie tritt innerhalb der ersten Wochen nach Einwirkung einer hohen Dosis auf (700 - 14 000 R)

2) Eine Frühreaktion mit entzündlichen Erscheinungen, Ödemen, Blutungen sowie kleinen Bezirken akuter Nekrose. Einige Monate später erscheint eine nicht selektive Strahlenspätnekrose des bestrahlten Hirngewebes nach 5000 - 7000 R.

3) Nach 3000 - 5000 R erfolgte Monate später eine Reaktion in Form einer selektiven Spätnekrose. Sie beschränkt sich auf die bestrahlten Anteile der weißen Substanz.

Histologisch beobachtete ARNOLD eine auffallend selektive Destruktion der weißen Substanz. Sie trat Monate bis Jahre nach der Bestrahlung auf. Sie zeigt sich als demyelinisierender Prozeß und schreitet mit der Zeit und wachsender Dosis fort bis zu einer plötzlichen Nekrose des Myelins und der Axone. Die Wirkungen der Strahlen werden von ARNOLD als direkte Effekte auf das Gehirn angesehen und nicht als sekundär durch vaskuläre Prozesse.

SCHÜMMELFELDER (in 145) hebt hervor, daß bei Einwirkung geringer Strahlenmengen die nach längerer Latenzzeit in Erscheinung tretenden Gefäßschädigungen ganz im Vordergrund stehen. Hochdosierte Strahlenmengen dagegen führen zur unmittelbaren Nekrose des Hirngewebes.

Bei der Anwendung therapeutischer Dosen steht demnach die Schädigung des Stützgewebes und ihre Folgen auf das nervöse Parenchym im Vordergrund (erhöhte Gefäßwandpermeabilität, Oedem, Blutung, später degenerative Gefäßwandveränderungen) (69; 138; 147 u.a.)

Dagegen ist der primäre Parenchymschaden von zweitrangiger Bedeutung, da er nur bei hochdosierten, nicht therapeutischen Dosen auftritt.

Nachdem nun die verschiedenen Formen der strahleninduzierten Schäden des Hirngewebes erörtert worden sind, erhebt sich die Frage nach der Strahlentoleranz des Gehirns unter der heute üblichen fraktionierten Tiefentherapie.

Nach den Untersuchungen von BERG und LINDGREN sind die verschiedenartigen Veränderungen in den strahlengeschädigten Gehirnen nach einzelzeitiger oder fraktionierter Bestrahlung qualitativ von derselben Art. So besitzt eine Einzeldosis von

2200 R die gleiche Wirkung wie eine fraktionierte Dosis von 6500 R in 12 Tagen. Eine Einzeldosis von 2300 R entspricht einer Dosis von 10 500 R in 30 Tagen. Bei 5400 R in 12 Tagen und 8000 R/30 Tagen zeigt das Hirngewebe praktisch die gleichen Strahlenreaktionen.

Auf Grund der im vorangehenden Teil beschriebenen strahleninduzierten Schäden des Hirngewebes und ihrer eigenen Erfahrungen in der Strahlentherapie haben einige Autoren Toleranzdosen für das Hirngewebe angegeben. Dabei haben sie die heute übliche fraktionierte Strahlenbehandlung zu Grunde gelegt.

ZEMAN (187) gibt eine Toleranzdosis von 5300 - 6000 R in 4 Wochen an; bei 5-6 wöchentlichen Bestrahlungen mit einer Dosis von 230 - 260 R und einem Röntgenfluß von 7 - 26 R/min.

LINDGREN (103) spricht sich für eine Dosis von 4500 - 5000 R in 30 Tagen aus. Auch ZÜLCH (198) gibt auf Grund seiner therapeutischen Erfahrungen die gleiche Toleranzdosis an. BODEN (in 103) kalkulierte die größte Dosis (250 KV, HWS, 1,55 Cu.) die der Hirnstamm tolerieren kann mit 4500 R/17 die, bei kleinen und mittleren Feldern und 3500 R/17 die bei großen Feldern über 100 cm² bei Erwachsenen. ARNOLD empfiehlt ebenfalls 4500 R in 30 Tagen.

Im Anschluß an diese Toleranzdosisangaben erhebt sich die Frage, ob diese Dosisbereiche auch für das Gehirn von Kindern und Jugendlichen Anwendung finden. LINDGREN überblickt ein großes strahlenbehandeltes Patientengut mit Hirntumoren, darunter auch sehr viele Jugendliche. Erwachsene und Jugendliche werden von ihm nach dem gleichen Bestrahlungsplan mit den oben angegebenen Toleranzdosen therapiert und gleichberechtigt nebeneinander in seinen Erfolgsstatistiken geführt. Daraus ist zu entnehmen, daß LINDGREN für das Gehirn von Jugendlichen die gleichen Toleranzdosen gelten läßt, wie für Erwachsene.

BERG, HAKONSSON und LINDGREN (12) haben das Zeit-Dosis-Verhältnis der Hirnekrosen sowohl an eigenen als auch an veröffentlichten Fällen studiert. Sie haben die Fälle in ein doppeltlogarithmisches Diagramm eingetragen. Die Gerade a gibt die Dosis an, welche bei einer gewissen Behandlungstyp

eine ernsthafte Gefahr der Radionekrose bedeutet. Die Punkte für die niedrigsten Dosen, die eine Nekrose erzeugen sind ebenfalls miteinander verbunden worden. Sie ergeben die Gerade b.

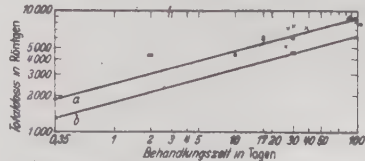


Abb. 5. Doppeltlogarithmisches Diagramm. Die Punkte bezeichnen 13 Fälle aus der Literatur mit sichergestellten Hirnnekrosen, die Kreuze geben 4 eigene Fälle an. Die Neigung der beiden Linien ist 0,96. Bei Strahlendosen in Höhe der Linie a ist die Gefahr für Hirnnekrose groß. Die Linie b gibt das niedrigste Doseniveau an, in dem Nekrosen in diesem Material aufgetreten sind.

(nach BERG, HAKONSSON, LINDGREN)

Um die Toleranz des Hirngewebes auch in Abhängigkeit von der Felddbreite zu studieren haben BERG und LINDGREN (zitiert nach 12) tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt. Sie fanden dabei, daß die schädliche Wirkung der ionisierenden Strahlen mit Reduzierung der Spaltbreite abnimmt.

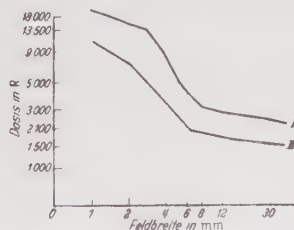


Abb. 11. Korrelation zwischen Spaltbreite, Strahlendosis und dem Strahlenschaden im Kaninchenhirn (Toleranzindex). Kurve I gibt die LD 50-Dosis für Hirnnekrose für jede benutzte Spaltbreite und Hautdosis an. Kurve II zeigt die niedrigsten Gewebedosen, welche eben noch diskrete Hirnveränderungen erzeugten.

(nach BERG, HAKONSSON, LINDGREN)

Wenn man die Angaben der einzelnen Autoren über die Toleranzdosen des Hirngewebes miteinander vergleicht und sie in das von BERG und LINDGREN angegebene Diagramm einzeichnet, so liegen alle Dosisangaben zwischen den beiden Geraden a + b.

Die akuten Strahlennekrosen, die nach einzeitiger Bestrahlung auftreten, sind von zahlreichen Autoren im Tierexperiment gesehen und beschrieben worden (ARNOLD, ZEMAN, LARSSON, SCHOLZ SCHÜMMELFELDER u.a.)

Die dabei angewandten Dosen waren jedoch so hoch, daß sie für

die üblichen Therapiebedingungen nicht in Frage kommen. Dennoch kann man sagen, daß die Gefahr einer akuten Strahlennekrose bei einzeitiger Bestrahlung ungefähr bei 2000 R liegt. Der Einfluß der Fraktionierung auf die Erhöhung der Strahlentoleranz des Hirngewebes ist umstritten. Auf Grund der vorangehenden Ausführungen und den eigenen Erfahrungen an der Strahlenklinik in Marburg (159) liegt die Toleranzdosis des Hirngewebes bei 4500 R in 4 Wochen bei täglichen Einzeldosen von 200 ± 50 R.

Interessant ist sicherlich auch die Frage der Strahlentoleranz des Rückenmarkes.

BODEN (in 141) hat sich als erster eingehend mit diesem Problem beschäftigt. Er vertritt die Auffassung, daß für große Felder die Gesamtdosis nicht höher als 3500 R in 17 Tagen und für kleine Felder nicht mehr als 4500 R in 17 Tagen betragen soll. Die Knochenabsorption wird dabei nicht berücksichtigt. Diese Dosen entsprechen 3650 - 4700 R in 21 Tagen, 3900 - 5000 R in 28 Tagen bzw. 4300 - 5500 R in 42 Tagen oder:

3500 - 4500 rad	in 21 Tagen
3700 - 4800 rad	" 28 "
4100 - 5200 rad	" 42 "

BODEN hat auch die Frage der Häufigkeit des Strahlenschadens in Abhängigkeit von der Dosis zu beantworten versucht. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Dosis	Zeit in Tagen	Häufigkeit der Strahlenschäden
3500 R	17	3 % passager
3500 R	17	23 % irreversibel

Auch PALLIS et al (in 141) haben Untersuchungen unternommen; dabei kamen sie zu der folgenden Toleranz-Zeitabhängigkeit

Feld	Dosis	Zeit in Tagen
10 cm lang	3300 rad.	42
10 " "	4300 rad.	42

Vergleicht man beide Untersuchungen, so liegt die Toleranzangabe von PALLIS 20 % unter der von BODEN.

SINNER (141) berichtet über 6 Fälle von Strahlenspätchäden

des Rückenmarks, bei denen retrospektiv jedesmal die oben angegebenen Toleranzdosen überschritten worden sind.

Nach BODEN sind also die Toleranzdosen für das Rückenmark (3000 - 5000 R/28 die) durchaus mit denen des Gehirns identisch.

Dosis	Akuter Effekt	Zwischenzeitl. Effekt	Später Effekt
1.) 23-MeV- 2.) 250 KV	1 Tg. 4 Wo.	1-4 Monate	5. Monat od. länger
1.) 7000-14000 R 2.) 4200-84000 R	akute Nekrose	-	-
1.) 5000-7000 R 2.) 3000-4200 R	Akute Entzdg. Hämorrhagien Partielle Nekrose Oedem	partielle Erholung	verzögerte Radio- nekrose
1.) 3000-5000 R 2.) 1800-3000 R	Akute Entzdg. Hämorrhagien Oedem	komplette Erholung	verzögerte Radio- nekrose (selektiv) (myelin)
1.) 1500-3000 R 2.) 900-1800 R	akute Entzdg.	komplette Erholung	verzögerte Radio- nekrose (selektiv) (myelin)

tor	Dosis	techn. Data	Veränderungen am Gehirn	Toleranz
vidoff	4000 R	200 KV, 25 mA FHD 50 cm Feld: 4 x 5 Filter: 2 AL+0,5 Cu 58 r/min	Affen: Auf eine Hemisphäre: Es folgte fast unmittelbar eine mehr oder weniger gut markierte Paralyse der Kontralateralen Seite. Hemiparese nach einigen Monaten.	
essel al.	2850 R ED	200 KV 0,5 cm+1,0 AL Feld: 3 x 4 FHD 25,5 154,5 R/min	Kaninchen: Bestrahlungsnekrose nach einer Latenzzeit von 100 Tagen. In 1 cm Tiefe 85 % " 2 " " 70 % ED " 3 " " 57 % Histolog.: Kleine umschriebene Hämorrhagien und Nekrosen, die unmittelbar zu den perforierten Gefäßen, insbesondere Kapillaren in Beziehung stehen. Meningen + ihre Gefäße waren nicht betroffen.	
emann	5300 - 6000 R 4 Wo.	5-6x wöchentl. 230-260 R 7 - 26 R/min tgl. 1 ED	keine	5300-6000 R in 4 Wochen
uggar	4800 R in 10 die	tgl. 480 r 150 KV Distant 25 cm 0,5 Cu; 0,5 AL 20 - 25 cm ²	Eine Periarteritis und Endarteritis mit partiellem oder kompletten Gefäßverschluss. Hauptsächlich betroffen wurde die weiße Substanz.	
ingren	5000 - 7000 R	FHD 50-60 cm Feld 31-100 cm 170 KV 0,5 Cu + 1 AL 2 Serien über 60-80 Tage	Kleinste Dosis die bei Erwachsenen nach Röntgenstrahlung durch mittelgroße hautfelder Nekrosen im Gehirn erzeugte lag bei	4500 - 5000 R/30 die

Autor	Dosis	techn. Data	Veränderungen am Gehirn	Toleranz
Eccden	3500 R/ 17 die	250 KV HVL 1,65 Cu bei klei- nen und mittleren Feldern	bei Erwachsenen keine	3500 R/17 die
Rübe		180 KV, 15 mA 0,81 Cu HWS isolierte Bestrah- lung des Gehirns mit Bleiglastokus 4 cm ϕ	EEG am Meerschweinchen 1) Bei einer Schwellendosis von 1500 R o D keine signifikanten Veränderungen 2) Ab 2000 R o D: 1-3 Tage nach der Bestrahlung eine passagere Veränderung: Zunahme der Amplitude und gleichzeitige Frequenzverlangsamung 3) der "1-3 Tageeffekt" bei fehlenden histologischen Veränderungen stützt die Anschauung, daß die Strahlenwirkung und der Strahlenschaden nicht ausschließlich über das Gefäßsystem ausgelöst wird. Der Angriffspunkt ist vielmehr in den Ganglien - bzw. allgemeiner in den Parenchymzellen zu suchen.	
Rexed et d.	20000 rad.	185 MeV 230 cm synchrozyclotron Strahlenbereich 1,5 cm Breit.	Kaninchen: 2-3 kg schwer, bestrahlt: vorderer Teil des Gehirns. 2 Wochen: perivasculäre Hämorrhagien in der Bestrahlungszone. Dickwandige Kapillaren mit großen Endothelzellen. Nervenzellen, Myelinscheiden und Axone meistens zerstört. Proliferation von Astrozyten. Makrophagen an der Nekrosestelle. 4 Wochen: großkernige Zellen; 2-3 x so groß wie normal; inmitten proliferierter Astrozyten. Zahlreiche Riesenzellen erscheinen innerhalb von 3 Monaten. Einige hatten 2 od. mehrere Kerne. Die Zellen enthielten keine Nisselsubstanz	
Zülch.	4500- 5000 R		Spätnekrose innerhalb von 30 Tagen Kleinste Dosis, die bei Erwachsenen Nekrosen erzeugt	4500- 5000 R 30 die

Die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Lungengewebe.

Die ersten Lungenveränderungen nach Strahleneinwirkungen wurden von WOHLAUER (185) am Meerschweinchen beobachtet. Seitdem sind von zahlreichen Autoren strahlenbedingte Veränderungen der Lungen beim Menschen und experimentell beim Tier verfolgt und beschrieben worden. (JESSEN, KAESTLE, WINTZ, DESJARDIN u.a.)

1926 prägte DESJARDINS für diese Erscheinungen den Begriff "radiationpleuropneumonitis", da nach seiner Meinung nicht so sehr die Lungenfibrose im Vordergrund steht, als vielmehr die entzündliche Veränderung. ZUPPINGER (197) dagegen glaubt, daß dabei der Befund der Pleuritis überbewertet wird und lehnt aus diesem Grunde diesen Terminus ab. Das zeigt also, daß für die strahlenbedingten Lungenveränderungen lange Zeit kein einheitlicher Begriff existierte. Deshalb spricht man auch allgemein von strahlenbedingten Lungenveränderungen. Erst in jüngster Zeit sind HOLSTEN, EGER und GREGL (145, 38) auf Grund ihrer experimentellen Ergebnisse an der Tierlunge und nach histologischen Untersuchungen an der menschlichen Lunge zu einer modifizierten Einteilung gekommen.

Die erste Stadieneinteilung der strahlenbedingten Lungenveränderungen, die auch heute noch anerkannt wird, stammt von ENGELSTAD (44), WARREN und GATES, MC INTOSH, DESJARDINS, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. (171, 113, 30)
Stadieneinteilung nach ENGELSTAD auf Grund von Beobachtungen im Tierversuch am Kaninchen.

1) Initialstadium, das schon im Laufe der ersten Stunden nach der Bestrahlung einsetzt. Es fällt zeitlich mit dem Früherythem der Haut zusammen. Man findet hier Degenerationen in den Lymphfollikeln, Veränderungen im Bronchialepithel mit reichlicher Schleimbildung, Hyperämie und erhöhte Transsudation sowie spärliche Leukozyteninfiltration. Die Regeneration der Lymphozyten in den Lymphknoten beginnt im Laufe der 1. Woche und scheint nach 2-3 Wochen vollständig zu sein. Die übrigen Veränderungen gehen im Laufe der ersten 2-3 Tage ganz oder teilweise zurück, und es folgt dann ein

2) Latenzstadium, das eine Dauer von 2-3 Wochen hat.

3) Die Hauptreaktion schließt sich an. Diese ist charakterisiert durch degenerative Veränderungen im Bronchialepithel und Lungeninterstitium. Es treten auch besonders nach größeren Dosen, nicht selten fulminante Entzündungsprozesse in Form von peribronchialen, perivaskulären und bronchopneumonischen Infiltraten auf. Die akuten Entzündungen erreichen ihr Maximum im Laufe des 1. oder 2. Monats. Danach gehen die Leukozyteninfiltrate zurück. Statt ihrer findet man dann bedeutende Mengen von Alveolarmakrophagen mit mehr oder weniger Riesenzellen.

4) Ein Stadium mit überwiegend regenerativen Prozessen folgt und ist charakterisiert durch zunehmende Bindegewebsproliferation und sklerosierende Veränderungen. Man sieht nun regelmäßig zahlreiche Kalkniederschläge, und nicht selten kommt es zu Knochenbildungen. In einer Anzahl von Fällen sieht man leichte Proliferationen des Bronchialepithels, manchmal auch des Pleura-mesothels. Nach 6 Monaten sind die Prozesse meistens beinahe abgelaufen oder teilweise zur Ruhe gekommen. Es folgen leichtere oder schwerere narbige Fibrosen der Lunge.

Die initialen Veränderungen sind nach Dosen unter 1700 R deutlich. Auf die Latenzzeit hat die Dosis kaum einen wesentlichen Einfluß. Die Hauptreaktion zeigt dagegen ausgesprochene Abhängigkeit von der Größe der Dosis:

Unter 1700 R: leichte Veränderungen im Bronchialepithel, Hyperämie, leichte entzündliche Infiltration. Nach 2 Monaten ist die Reaktion abgelaufen. Es bleibt eine spärliche Bindegewebsneubildung zurück.

2200-7040 R: Hauptreaktion 2-3 Wochen nach der Bestrahlung. Entzündliche Prozesse mit Maximum im 1. + 2. Monat. Anschließend degenerative Veränderungen im 2. + 3. Monat. Nach 6 Monaten tritt Ruhe ein, es bestehen: Bronchialepitheldegeneration und Sklerosierung der Lunge.

Über 9000 R. Hauptreaktion: schwere, konfluierende Bronchopneumonien, starke Sklerosierungen, ausgebreitete Lungennekrosen.

(Tech.Data: 65-175 KV; 6 m A; verschiedene Filter)

Diese im Tierexperiment von ENGELSTAD gefundenen histologischen Veränderungen gleichen vollkommen denen, die beim Menschen nach Strahleneinwirkungen auf das Lungengewebe gefunden werden. (10; 2 ; 39; 94; 110; 113; 140; 142; 144; 167; 178; 179.) Das ist verständlich, denn in beiden Fällen handelt es sich um gleichartige Vorgänge.

HOLSTEN (145) hat in neuester Zeit zu dieser Einteilung von ENGELSTAD an Hand eigener Versuche und Untersuchungen Stellung genommen. Er folgt im wesentlichen dieser Gliederung, jedoch konnte er das Latenzstadium nicht anerkennen. Vielmehr sah er, daß der Beginn und der Verlauf des Hauptstadiums weitgehend von der Strahlendosis abhängig ist. Die Hauptreaktion trat schon nach wenigen Tagen ein, manchmal erst nach zwei Wochen.

Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch EGER und GREGL (38) bei ihren tierexperimentellen Versuchen gekommen.

Als weitere bedeutende Symptome für das Hauptstadium gibt HOLSTEN eine vermehrte Sekretion des Bronchialepithels, das zeitweise Zilienverlust und Zellatypien zeigt, an. Plasmazellen, Lymphozyten sowie polymorphkernige Leukozyten dringen in die Alveolarsepten ein. Es kommt zu Degenerationen des Alveolarepithels und zur Bildung hyaliner Membranen.

Weiterhin übt HOLSTEN Kritik an dem von ENGELSTAD gewählten Ausdruck Regenerationsstadium. Er glaubt, daß diese Bezeichnung nur zur Kennzeichnung von Reaktionsabläufen nach mittleren Dosen gerechtfertigt ist, da er manchmal sogar eine teilweise Rückbildung des fibriotischen Prozesses sah.

Neben dieser, aus dem histologischen Material gewonnenen Stadieneinteilung gibt es auch roentgenologische Stadieneinteilungen der strahlenbedingten Lungenveränderungen. Sie haben den Vorteil, daß man dadurch schon intra vitam eventuelle Strahlenwirkungen auf das Lungengewebe beurteilen kann.

Roentgenologische Stadieneinteilung der Lungenveränderungen (Mc. INTOSH, SPITZ 114).

I. Vermehrung der bronchovasculären Zeichnung. Leichte Abnahme der Luftfüllung im bestrahlten Gebiet. Jedoch Verbreiterung der Interstitien und Einengung der Alveolen. Generelle homogene Verschattungen. Vorübergehende Pleura-veränderung.

II. Teils wie Stad. I mit kleinen, aber diskreten Flecken von peribronchialer, exsudativer Verdichtung. Es kann Zwerchfellhochstand auftreten.

III. Konfluierende exsudative Bezirke. Definierte Verschiebung des Mediastinums zur betroffenen Seite. Schrumpfung der betroffenen Lunge und Pleura mit Zwerchfellhochstand, sogar schon in den ersten Monaten bevor eine Fibrose eingesetzt hat.

IV. Ausgedehnte, konfluierende, exsudative Prozesse mit markierter Kontraktion der Lunge, Dichte erzeugend. Fast komplette Verschattung der behandelten Abschnitte.

FIEBELKORN und HILLGER (51) beschreiben ihrerseits 3 Schweregrade der Strahlenpneumonitis.

Der 1. Grad ist durch hanchartige Trübungen oder zarte Streifenschatten in einem Lungengeschoß evtl. mit kleinen Zwerchfellaacharenzen gekennzeichnet. Der 2. Grad zeichnet sich durch derbe streifig-fleckige Schattengebungen in einem grösseren Bezirk des Lungengeschosses mit lokaler Pleurareaktion und stärkerem Zwerchfell- und Perikardraufungen aus. Im 3. Schweregrad finden sich fleckig-streifige Verschattungen über die ganze Lunge verteilt mit groben Pleuraverschwartungen, evtl. mit Ergüssen und Verziehungen des Mediastinalschattens.

BANDISCH, FIKE, WIDMAN, WHITFELD, BOND, ARNOTT kommen zu ähnlichen röntgenologischen Einteilungen. (9; 52; 179; 178;)

Die neueste Einteilung der strahlenbedingten Lungenveränderungen stammt von EGER und GREGL. Sie sehen auf Grund ihrer experimentellen Beobachtungen, daß das Lungengewebe auf ionisierende Strahlen zunächst mit phasenartig ablaufenden exsudativen Vorgängen reagiert. Es folgen darauf fibrotische Veränderungen. Da es unmöglich ist, die exsudativen Phasen röntgenologisch zu differenzieren, fassen sie die einzelnen Phasen in ein exsudatives Stadium zusammen. Das gleiche gilt auch für die Fibrose.

EGER und GREGL kommen daher zu einer grundsätzlich neuen Einteilung, die den Verlauf (Stadien) und die Ausdehnung (Grad) der strahlenbedingten Lungenveränderungen berücksichtigt.

I. Exsudatives Stadium

II. Fibrotisches Stadium

ad. I.) 1. Grad: Es ist weniger als $\frac{1}{3}$ der Lunge befallen oder weniger als ein Lungenlappen.

2. Grad: Es ist $\frac{1}{3}$ der Lunge oder ein ganzer Lungenlappen befallen.

3. Grad: Es sind $\frac{2}{3}$ der Lunge oder ein ganzer Lungenflügel befallen.

4. Grad: partielle oder totale Infiltration beider Lungenflügel.

ad. II.) Das fibrotische Stadium ist Ausdruck eines Organisationsprozesses des I. Stadiums.

Die klinische Symptomatologie der durch ionisierende Strahlung hervorgerufenen Lungenveränderungen besteht im akuten Stadium, das 2-4 Wochen nach der Bestrahlungsserie plötzlich einsetzt und mit dem Stad. 2 + 3 von ENGELSTAD bzw. Stad. I von EGER+Gr. identisch ist, in anfallsweisen, schmerzhaften, trocknen Husten, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, Brennen in der Brust, manchmal Schluckbeschwerden. Fieber ist meistens nicht vorhanden.

Der physikalische Befund der strahlenbedingten Lungenveränderungen ergibt feuchte und trockene RG's, manchmal Pleurareiben an umschriebener Stelle, in einigen Fällen ein pleuraler Erguß, Pleuraverwachsungen, Beeinträchtigung der Zwerchfellbeweglichkeit, Schrumpfungsercheinungen, die zur Skoliose der WS führen können. (107; 110)

In jüngster Zeit hat man versucht, die strahlenbedingten Lungenveränderungen durch Lungenfunktionsprüfungen nachzuweisen (42). Die Messungen der Vitalkapazität, der maximalen Atemkapazität und die arterielle Sauerstoffsättigung sollten dabei als Maß der Lungenveränderungen angesehen werden.

Es zeigte sich dabei, daß eine akute Lungenbestrahlungsreaktion von einer verminderten Alveolarkapillardiffusion begleitet wird, die sich zur Norm zurückbildet, sobald die akute Lungenreaktion vorbei ist. Die max. Atemkapazität ist gewöhnlich wenig reduziert, die VK ist empfindlich herabgesetzt und die Funktionsstörung persistent.

Die Kenntnisse über die morphologische und klinisch-radio-
logische Symptomatik der strahleninduzierten Lungenverän-
derungen haben seit den grundlegenden Untersuchungen von
DESJARDIN, MC INTOSCH, ENGELSTAD sowie WARREN et.al.

keine neuen Erklärungen hinsichtlich der formalen Genese
erfahren. Die neuen Untersuchungen konnten diese Ergebnisse
nur bestätigen.

So ist es zu verstehen, daß die Frage der Strahlentoleranz
der Lunge jetzt in den Vordergrund rückte. EVANS (49) sah
bei einer Dosis von 5500 R/60 die nur eine minimale Strah-
lenfibrose. BAUDISCH (8) konnte beobachten, daß die Zahl
der Lungenschäden mit zunehmender Strahlendosis ansteigt.
Nach seinen Erfahrungen liegt die Toleranzdosis bei 5000 R
in einer Serie bzw. 7500 R in mehreren Serien. Ähnliche
Werte hatte schon WIDMANN (179) mit 3000-6000 R in 2 Se-
rien angegeben. SMITH (142) spricht sich in Anlehnung an
EVANS ebenfalls für eine Toleranzdosis von 5000 R für die
Lungen aus.

Diese Toleranzdosen für das Lungengewebe sind sehr hoch.
BUCHELT konnte an einem größeren Krankengut lungenbestrahl-
ter Patienten der Strahlenklinik Marburg nachweisen, daß
im Bereich von 3000 bis 7500 rad bei einer Feldgröße von
10 x 15 cm keine bzw. eine minimale Fibrose der Lunge auf-
tritt. Dagegen zeigte sich bei Dosen, die den oben angege-
benen Werten entsprechen, in einem höheren Prozentsatz eine
Fibrose.

HD	Anzahl der Fibrosen bei Orthovolt- therapie in %
3000 R	0
3100-3500	zu wenig Fälle
3600-4000	71 %
4100-4500	78 %
4600-5000	79 %

(nach BUCHELT, unveröffentlicht)

Auch wenn man die tierexperimentellen Untersuchungen von
WRAVON, ROANTEL (63; 145) sowie EGGER u. GREGG ausgewertet,
kann man zu einer ähnlichen Dosisangabe. So kann die To-
leranzdosis für die Lunge nach den Erfahrungen an der Mar-

burger Strahlenklinik mit 3000-3500 R fraktioniert in tägliche Einzeldosen von 200 R bei einer maximalen Feldgröße von 10 x 15 cm, angegeben werden.

Author	Dosis	techn. Data	Veränderungen an der Lunge	Toleranz
Karlin Magil- nitzki	100% HED Feld	180 KV. 0,5 Cu+3 Al	keine sichtbaren Veränderungen	
	100 % HED in 3 Serien mit 1 Monat Intervallen	150 KV 3 Al 2 Felder 6x8 dorsal + ven- tral	nach 3 1/2 Monaten peribronchiale und perivas- kuläre Bindegewebswucherungen	
	100 % HED in 1-2 Serien	150 KV 3 Al.	keine sichtbaren Veränderungen	
	200 % HED 3 Serien		Veränderungen in den Blutgefäßen mit intersti- tieller Bindegewebsvermehrung und nachfolgender Kernifikation.	
	1 Mo. Inter- vall		ausgesprochen starke Bronchitis, zuweilen vom nekrot. Typ und Bronchopneumonie mit Blutungen	
	200-300 % HED			
Widmann	3 od. 4 x 200 R (Luft) bei jeder Sitzung. 3 Sitzung pro Woche=1600- 2000 R Luft für jedes Feld	200 KV; 0,5 Cu 25 mA. 50 cm Distanz 47 R/min, Feld 16x2c 4 Felder	Lungenfibrose mit Atelektasen erschienen 2-12 Monate in verschiedenen Graden nach R Dosen von 1600 - 2000 R in einer Serie und nach Dosen von 3000-6000R in 2 oder mehr Se- rien auf 3 bis 4 Felder	1600-2000 R 1 Serie 3000-6000 R 2 Serien ou. mehr
Cottier	3000R/Luft	250 KV Tho- räus HWS Cn 1,52 FHD 80 cm 13 R 1	Ratten: Epithelaplasin, Degeneration elastischer Fasern, hyaline Membranen sekundäre Prozesse: Pneumonien, Atelektasen. Abnahme der Lungendiffusionskapazität	
Sweany et.al. 1959	1000-2000R ED frakt. 3000- 4000 R		" des Restvolumens	

Autor	Dosis	techn. Data	Veränderungen an der Lunge	Toleranz
Cooper et.al.	4600-5800R Tu-Dosis in 42-60/die	Co ⁶⁰	Alveolare Kapillardiffusion , wieder normale, wenn die akute Reaktion vorbei ist. VK - Senkung	
Jennings Arden	3000 R ED	250 KV, 30mA 1 Cu+1 Al HVL 1,8 Cu 72R/min	Ratten: Frühe entzündliche Reaktionen mit progr. Organisation des Fibrinreichen Ödems in den Al- veolarsepten. Später: Verdickung der Alveolarsepten, die eine grössere Anzahl von Retikulum fasern enthalten	
Evans	5500 R/ 60 die Tu-Dosis	Feld 150cm ²	nur minimale Strahlenfibrose	5500 R 60 d
Baudisch		160-180 KV 0,5 Cu FHD 30-40 27-40R/min	Die Zahl der Lungenschäden steigt mit zunehmender Strahlendosis an. in % bis 2500 EFD - - " 5000 " - - " 7500 " 2,9 - " 10000 " 4,2 10,2 " 15000 " 380 5,3 Üb.15000 " - - a b	5000 R/1 S 7500 R/ mehrere Ser
Eichhorn Mateev	4000- 9000 R 4000- 9000 R in 2 Ser.	Co 60 200-300R/die Herddosis	in knapp 50% der Fälle innerhalb von 4 Monaten eine im Röntgenbild nachweisbare Strahlenfibröse Fibrosequote erhöht Eine Steigerung von 4000-6400 R.auf 6500 - 9000 R eine massige Steigerung der Fibrosequote.	
Graf	I 300 rad HD 6x500 rad II.3000 rad einseitig III.3000 frakt. 3x1000R	180 KV Ro. HWS 1,08 Cu 200 R/min. FHA 27,5 Feld 4x4	I. Ratte: Nach 9 Wo.:Verdickung der Alveolarsepten durch Bindegewebsvermehrung, Atelektat.Bezirke, kompens. Emphysem. Bronchien teilweise verschlossen. In den kleineren Arterien Lumeneinengung durch Intimawuche- rungen. II. Nach 2 Wo.: Zellige Verdickung der Alveolarsepten. Einzelne kollabierte Alveolen sind sichtbar, Intima- verdickung der kleinen u. mittleren Arterien. Pleura und Bronchien sind ohne pathologische Veränderungen. III.Größere Atelektasen, Emphysem, Eosinophilie Exsudat in den Alveolen. Abschliffung des Alveolarepithels. Verbreiterung der interalveolären Septen mit zelliger Infiltration.	
Eger Griegel	I 3x3000R	200 KV 20 mA 0,5 Cu Filter, HWS 1,01 Cu 20 FHA 75 R/min.	Ratte: 1 h: Perivaskales Ödem mit Erythrozyten-Austritt 24 h: Schwellung und Abstossung der Bronchial ep. mit vermehrter Schleimbildung 48 h: perivaskales , eiweissreiches Oedem. 8 Tg.: Rückgang des perivaskalen Ödems. Plasmaszel- lulärer Anfall. im Gewebe. Verbreiterung der Alveolarsepten. 32 Tg.: Verbreiterung u. zellige Infiltrat. der Alveolarsepten.	

Die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Herz.

Bei der Bestrahlung intrathorocaler Tumoren mit ionisierenden Strahlen bleibt es oftmals nicht aus, bzw. ist es unvermeidlich, daß das Herz im Strahlengang liegt. Dabei kann es zu Komplikationen von Seiten dieses Organs kommen. Grundsätzlich kann man zwischen

- 1) histologisch-pathologischen und
- 2) funktionellen Veränderungen

unterscheiden.

Die histologisch-pathologischen Veränderungen am Herzen auf Grund von Strahlenwirkungen wurden schon früh eingehend durch tierexperimentelle Untersuchungen (176; 158; 168) erforscht. Dagegen sind die Ergebnisse der funktionellen strahleninduzierten Herzveränderungen erst seit der Einführung des EKG mehr in den Vordergrund getreten.

Die histologischen Veränderungen kann man weiterhin unterteilen in den Parenchymschaden (A) und in die Veränderungen des interstitiellen Gewebes (B). Nach den grundlegenden Untersuchungen von WERTHEMANN (176) können wir wie folgt unterscheiden:

A) Parenchymschäden:

- a) einfache trübe Schwellung mit Verlust der Querstreifung
- b) feinkörnige bis grobschollige, bisweilen wachsartige Degeneration mit teilweise erhaltener, teilweise aufgelöster Fibrillenstreifung.
- c) Atrophie der Muskelfasern bis zum gänzlichen Schwund, wobei starke Schlängelung eintritt und zuletzt nur noch leere Schläuche (Sarkolamm) übrigbleiben.
- d) einfacher Kernschwund mit starker Kernverarmung in den degenerativen Partien.

B) Veränderungen des interstitiellen Gewebes:

- a) perivaskuläre und ausgedehnte diffuse entzündliche Infiltrationen.
- b) Miliare bis zu deutlicher Sklerose führende Schwielenbildung.

Die funktionellen Veränderungen von Seiten des Herzens können sich neben den EKG-Veränderungen auch durch Blutdruck- und Pulsverschiebungen zeigen.

Bedürftig und GRÜSSNER (11) konnten bei einem nur thoraxbestrahlten Patientengut in 85 % der Patienten eine Pulsveränderung und in 90 % eine Blutdruckänderung nachweisen. Sie fanden dabei eine gewisse Abhängigkeit der Häufigkeit der Frequenzänderungen von der Höhe der Strahlendosis. Bei den Frequenzveränderungen konnten sie 3 verschiedene Reaktionstypen herausgruppieren:

1) Unmittelbar nach der Bestrahlungszeit zeigte der größte Teil einen Frequenzabfall mit Tiefstwerten in der 1. Stunde nach der Bestrahlung. Durchschnittlich 10-20 Schläge unter den Ausgangswerten. Anstieg nach 3-4 Stunden bis zum Ausgangswert oder etwas darunter.

2) Direkt nach der Bestrahlung geringer Anstieg und dann erst Abfall des Pulses mit langsamer Rückkehr zur Norm.

3) Diese Gruppe zeigte zu Beginn einen geringen Abfall, dem sich ein hoher Anstieg des Pulses mit Überschießen über den ursprünglichen Wert hinaus anschloß.

Die Blutdruckwerte reagieren meistens zögernder. Sie sinken in den meisten Fällen der Bestrahlung um 20-30 mm Hg und steigen dann langsam wieder an.

Auch hier zeigen sich verschiedene Reaktionstypen.

1) Ein Tagesrhythmus.

2) Ein Rhythmus der Blutdruckwerte während der gesamten Behandlungszeit.

Die Blutdruckschwankungen infolge der Strahleneinwirkungen auf das Herz betragen (11, 68)

30 - 40 mm Hg. für den systol. Druck

15 - 20 " " " " diast. "

Die EKG-Veränderungen des bestrahlten Herzens bestehen in typischen Störungen und sind folgender Art (20; 67; 68; 148)

- 1) Störung der Reizbildung in Form von Sinusbradykardien
- 2) Störung der Reizleitung in Form von Verlängerung der Überleitung, partieller Block, Vorhofautonomie
- 3) Herzmuskelschädigung in Form von Hebung + Senkung von ST, Abflachung und Umkehr von T.

Insgesamt wurden bisher folgende strahleninduzierte Veränderungen der Herzstromkurve beobachtet (11; 20; 67; 68; 87; 146)

- 1.) Umkehrung von T in Ableitungen I, II, III, V_4 V_7
T-Veränderungen in $V_1 + V_2$
- 2.) ST + T-Veränderungen in $V_1 - V_5$
- 3.) PQ-Verlängerung
- 4.) QRS-Niedervoltage
- 5.) Herzflattern
- 6.) Herzflimmern.

Bei der Beurteilung der EKG-Kurven muß man sehr zurückhaltend sein, denn nicht nur organische, sondern auch funktionelle Herzstörungen anderen Ursprungs können die gleichen Befunde hervorrufen wie strahleninduzierte Veränderungen.

Aber auch indirekte Wirkungsmechanismen, die bei einer Strahlenbehandlung zu Herzschäden führen können, müssen berücksichtigt werden.

SCHNEIDER (146) gibt hierfür folgende Ursachen an.

- 1.) Pulmonal bedingtes Herzversagen durch strahleninduzierte Umwandlung der Lungenstruktur,
 - 2.) vegetativ bedingte, funktionelle Herzbefunde,
 - 3.) Narben- und schwielenbedingte Kardio-vaskuläre Symptome.
- Aus allen Versuchen, über die strahlenbedingten Herzveränderungen ist eine Tatsache besonders bemerkenswert: die hohe Strahlenresistenz des Endo- + Perikards. LEACH + SUGIURA (100) konnten zeigen, daß bei 20000 R bei Versuchstieren nur eine milde subpericardiale Schwellung, eine Gefäßverengung der Kapillaren und Rundzelleninfiltrate auftraten.

Das Endokard war dabei jedoch vollkommen intakt. .

Eindeutige Toleranzdosisangaben für das Herz sind in der Literatur nicht zu finden. Einzelne Autoren (in 146) geben sehr unterschiedliche Werte mit großer Variationsbreite an.

So konnte ENGLMANN schon bei 2000-5000 R Herddosis (STEHFELD, 200 EV, frakt.) histologische und EKG-Veränderungen feststellen. ZUPPINGER hat deutliche EKG-Veränderungen erst bei 8000-9000 R (31 MeV, Herddosis frakt.) gesehen. BELLION gibt den Bereich für das 31 MeV-Betatron mit 3000-8000 R an.

CATTERAL konnte beim Menschen histologische und Ekg-Veränderungen bei Strahlendosen von 3650-4000 R am Herd (STEHLFELD, 250 KV, frakt.) nachweisen.

Die Erfahrungen der Strahlenklinik sprechen für eine Toleranzdosis des Herzens von 6000 R bei täglichen Einzeldosen von 200 R. In diesem Bereich sind die wenigsten direkten und indirekten strahlenbedingten Herzveränderungen beobachtet worden.

Experimentelle und klinische Arbeiten über
Strahlenwirkungen und Strahlenschäden am Herzen
(R. Schneider) + ergänzt)

Verfasser	Bestrahlungsort	Herddosis einz. frakt.	Mensch Tier	Ekg Histol. Veränderungen
Contard 1922	Stehfeldtherapie 170 KV	- 5000- 10000R	Mensch	+
Davis 1924	Stehfeldtherapie 220 KV	? ?	Me.Tier	+
Gordon 1924	Stehfeldtherapie 220 KV	? ?	Kaninchen	+
Schweizer 1924	Stehfeldtherapie	5 Serien je 10-12 Sabou- ranals	Mensch	+
Hartmann 1927	Stehfeldtherapie 200 KV	in 15 Min-menschl. Erythemdosis	Mensch	+
Werthe- mann 1930	Stehfeldtherapie 160 KV	- 17-43x 500 R	Kaninch.	+
Englmann 1934	Stehfeldtherapie 200 KV	2000-5000 R	Mensch Katzen isol. Frosch- herzen	++ +
Schinz 1934	Stehfeldtherapie 168-170 KV	? ?	Mensch	+
Seach 1943	Stehfeldtherapie 200 KV	? ?	Mensch	+
Leach 1941 Sigiura	200 KV, 30 mA 0,5 Cu+1,0 Al 50 FHD 56R/min Feld 1x1,5	1500 R 3000 R 7500 R 20000R	Ratte	+
Günzel 1948	Nachbestrahlung 5cm Fokusabst.	2000- 1000R/die 10000R bis 45000 R insgesamt 5000 R	Frösche	+ +
Stefanow 1948	Ganzkörper 200 KV	5000 R	Meerschw.	+ ∅
Zuppinger 1957	3,1 MeV-Betatron	- 8000-9000R	Mensch	++
Ahlendorf 1958	Siebbestrahlung	- Einfall 100s. 15000R	Mensch	+
Bellion 1960	31 MeV Betatron	- 3000-8000R	Mensch	++
Senderoff 1960	Stehfeldtherapie 200 KV	- 250-500 R bis	Hunde	(+)
Gatteral 1960	Stehfeldtherapie 250 KV	- 3650-4000R	Mensch	++ +
Hartweg 1960	Stehfeldtherapie 220 KV 16 MeV Betatron	- 3000-8500R	Mensch, Ratte Meerschw.	+ ++ (+)

Autor	Dosis	techn.Data	Veränderungen am Herzen	Toleranz
Hartmann et.al.	in 15 Min. menschl. Erythem- dosis	200 KV, 30 mA 50 FHD 1 Cu+1 Al	1) Große Veränderungen a) Hydropericard b) hämorrhagische Infiltrate des re.Herzohres c) seltener nach hohen Dosen: Verdickung und hyaline Degeneration des Epicards und hämorrhagische Infiltrate der Ventrikel- wände 2) Ekg. 1) Umkehrung von T in I, II und auch III 2) Paroxysmale Tachycardien 3) Herzrhythmusstörungen 4) PR-Verlängerungen 5) QRS-Niedervoltage	
Leach Sigiura	1500R ED auf das Herz 3000R Einzeldos. über 7500 R 20000R	200 KV, 30 mA 0,5 Cu+1,0 Al 50 FHD 56 R/min. Feld 1x1,5	Ratte: Alle Herzen normal; Pericard, Myocard, Endokard mikroskopisch o.B. im grossen und ganzen wie oben verschiedene Grade von Bronchopneumonien, dosisabhängig Endothel intakt, milde, subpericardiale Schwellung, Gefäßverschlingungen der Kapillaren, Rundzelleninfiltrate	7500 R
Catteral	2200R + 3200 R 3 Wo.		Ekg-Veränderungen im Sinne von T-Verände- rungen und Muskelschaden. Dieser Schaden ist temporär und ganz gering	
Hartweg	unter 5000R über 5000 R		histolog. Veränderung am Herzmuskel selten oder fehlen ganz. Dagegen schon manchmal deutliche Ekg-Veränderungen morpholog. Schäden: nach Werthemann A. Parenchimschäden: 1. Einfache trübe Schwellung 2. körnige + wachsartige Degeneration mit teilweise aufgelöster Fibrillenstreifung 3. Atrophie der Muskelfasern bis zum völlig. Schwund 4. Starke Kernverarmung in den degen.Partien B. Interstitiell: 1. Perivasculäre, entzündliche Infiltrate 2. Miliäre bis grobfleckige Schwielenbildung	5000 R
Schneider			2000-6000 R Ekg. a. Frequenzstörungen b. Rhythmusstörungen c. A.V.-Überleitungsstörungen (bis zum Block) d. Erregungsausbreitungs- und -rückbildungs- störungen.	5000-6000 R

Die Wirkung ionisierender Strahlen auf den Larynx und den Bereich der oberen Luftwege.

Durch die immer fortschreitende Entwicklung der Strahlentherapie und die besseren funktionellen Ergebnisse der radiolog. Behandlung werden ionisierende Strahlen immer häufiger im Bereich des Halses angewandt. Es ist verständlich, daß sich dabei im Bereich des Larynx und Pharynx sowie der oberen Luftwege strahleninduzierte Veränderungen zeigen, die mehr oder weniger unerwünscht sind.

Die wohl erste umfassende Arbeit über Röntgenschäden des Larynx stammt von JÜNGLING (88). Er unterscheidet:

- 1.) Eine Frühreaktion, die jedoch in den ersten 3 Tagen wieder abzuklingen pflegt. Sie ist charakterisiert durch ein geringes Oedem und vermehrte Salivation, die später in Trockenheit übergeht.
- 2.) Eine Spätreaktion, die nach 6-12-15 Monaten auftritt.

Auch ZUPPINGER (196) gelangt zu einer ähnlichen Einteilung. Auf Grund jahrelanger Erfahrungen an einem großen Patientengut beschreibt er die strahlenbedingten Veränderungen wie folgt:

Die Schleimhautveränderungen zeigen eine Frühreaktion in Form einer fibrinösen Entzündung. Nach 2-4 Wochen kommt die Reaktion zum Abklingen, sie ist also reversibel.

Nach einer kurzen Latenzzeit bildet sich die Hauptreaktion. Sie besteht in Oedem des Schleimhautepithels und subcutanen Gewebes sowie Schwellung der regionären Lymphknoten. Diese Reaktion ist ebenfalls reversibel.

Die späten Schleimhautveränderungen sind in Abhängigkeit von der Dosis nach ZUPPINGER:

Atrophie des Zungengrundes: erstmalig nach 3560 R. Bei 5000 R braucht die Atrophie noch nicht ausgesprochen zu sein.

Die Tonsillen können makroskopisch noch nach 3000 R erhalten bleiben.

Schleimhautteleangi-ektasien finden sich frühestens nach einer Dosis von 3500 R; die höchste Dosis ohne Erscheinen von Teleangi-ektasien liegt bei 4600 R.

Stimmbandblutungen:

niedrigste Dosis 4900 R

höchste Dosis 5630 R

Laryngitis sicca:

niedrigste Dosis 4780 R

höchste Dosis 5000 R und darüber.

Die Schleimhautödeme nach der 5-Jahresperiode beobachtet man meistens nur nach hohen Dosen von 5100-5900 R.

Die Schleimhautinduration als leichteste Form bei frühestens 4770 R; ansonsten bei 5650 - 6030 R.

Die Haarzunge, die nach der 5-Jahresperiode auftritt, zeigt keine Beziehung zur Dosis. Sie tritt manchmal bei 3700 R, manchmal bei 5050 R auf.

Die Dosen von 5600 R sind nach ZUPPINGER als Grenzdosen für den Larynx aufzufassen.

(tgl. 1-2x in 3-4 Wochen; ED 200-300 R oD),
jedes Feld tgl. nur einmal belastet.

170+80 KV, mindestens 1 Cu, meistens Thoräusfilter FHD
50-70 cm)

Eine in früherer Zeit, besonders bei Anwendung der Einzeitbestrahlung, gefürchtete Komplikation war die sog. perichondritis radio-therapeutica. Sie ist streng zu trennen von der Tumorperichondritis. Eine besondere Strahlenempfindlichkeit des Kehlkopfknorpels konnte nach OESER (125) weder experimentell noch durch histologische Untersuchungen nachgewiesen werden. Wie bei der Tumorperichondritis ist viel mehr für die Radionekrose des Kehlkopfknorpels die Infektion die wesentliche und bestimmende Ursache.

GOODRICH (61) beobachtete bei seinem bestrahlten Patienten-gut eine Chondronekrose in 28 Fällen. Davon hatten 14 Patienten eine Dosis zwischen 5500-6000 R erhalten. Der Rest Dosen von 6000-7000 R.

(200 KV, 2 mm Cu; 100 R je Feld, Feld 6x8, 2 laterale Felder auf jeder Seite, 6 Wochen)

Die Erfahrungen der Strahlenklinik bei der in den letzten Jahren bevorzugten Megavolttherapie zeigen eine Verbesserung der Heilergebnisse um 10 % (73) gegenüber den konventionellen Methoden. Obwohl die Dosierung höher liegt, sind die Schleimhautreaktionen nicht stärker ausgeprägt als bei der Orthovolttherapie. Die Hautreaktionen sind ebenfalls im Folge des Aufbaueffektes deutlich geringer. Obwohl schon bei 2500 R reversible strahlenbedingte Veränderungen am Larynx beobachtet werden können, kann man die Toleranzdosis für normales Larynxgewebe (1) bei den heute üblichen Fraktionierungen mit 5000 R - 6000 R angeben. Die therapeutischen Erfahrungen der Strahlenklinik können diese Angaben bestätigen.

Über die Wirkungen ionisierender Strahlen auf Ösophagus und Trachea.

Die Beobachtungen über strahlenbedingte Veränderungen an Ösophagus und an der Trachea werden von ENGELSTAD in folgender Weise charakterisiert: (45)

Nach 1-3 Wochen tritt eine deutliche Strahlenreaktion auf, die sich in 1. Linie durch degenerative Veränderungen in der Schleimhaut zu erkennen gibt. Die Zellen sind groß, geschwollen und vakuolisiert. In der Trachea zeigt sich eine Zunahme der Becherzellen und mehr oder weniger lebhaftes Desquamation. Gleichzeitig finden sich lebhaftes Leukozyteninfiltrate. Schon vorher tritt eine vaskuläre Blutüberfüllung auf.

Diese Reaktionen sind am ausgesprochensten nach 1-2 Monaten und nach Dosen von 220-6830 R (epidermizid) und nach 9000-13000 R (letale Dosen)

Nach Dosen über 1700 R ist die Reaktion von kurzer Dauer.

Nach 2 Monaten ist sie abgelaufen, und nach 3 Monaten findet man nur ganz leichte Epitheldesquamationen.

Die Ösophagusschleimhaut ist nach ENGELSTADS Meinung strahlensensibler als die der Trachea, in der sich ähnliche strahleninduzierte Veränderungen zeigen.

Klinisch machen sich die strahlenbedingten Veränderungen am Ösophagus durch eine Dysphagie bemerkbar (65; 81). Sie ist gekennzeichnet durch substernales Brennen nach der Aufnahme von fester oder flüssiger Nahrung. Gewöhnlich treten diese ersten Erscheinungen einer Dysphagie zwischen dem 12. und 14. Tag nach Beginn der Strahlentherapie ein.

Und zwar: nach Bestrahlung von 2000-2500 R in 2 Wochen bis zu 4000 - 4500 R in 4 Wochen.

Die histologischen Veränderungen finden sich in der Muscularis und Submucosa (65). Sie stimmen mit den von ENGELSTAD beschriebenen strahlenbedingten Veränderungen überein.

Bei der Strahlenbehandlung der Ösophaguskarzinome ist erst ein lebensverlängernder Effekt nach Dosen von 4000 R und mehr zu erreichen. Einzelne Autoren (LOTT, SMITH, KUTTIG und KRAUS, zit. nach HOLSTEN, STENDER) (81) streben eine HD von 5000-6000 R an. Diese Dosen werden vom Ösophagus

toleriert, wenn sie in täglichen Einzeldosen von 150-200 R
HD fraktioniert werden.

Die Wirkungen ionisierender Strahlen auf den Magen-DarM-Trakt.

Die ersten Bestrahlungen des Magendarmtraktes, insbesondere des Magens (17; 31; 115; 176) sollten im Sinne einer Sekretionsbeschränkung, d.h. Minderung der Säurewerte, wirken. Eingehende Untersuchungen über die Magensekretion wurden von MIESCHER (115) am Pawlow-Hund gemacht. Dabei stellte sich heraus, daß Roentgenstrahlen einen deutlichen Einfluß auf die Magensekretion haben. Die Wirkung äußert sich in erster Linie im Sinne einer Lähmung. Die Lähmung wird in der Regel durch eine Periode schwankender, z.T. gesteigerter Sekretionswerte eingeleitet. Sie ist also als initiales Reizstadium aufzufassen.

Es ist möglich, auch beim Menschen die Aziditätswerte für längere Zeit herabzudrücken ($1/3$ HED) (115). Eine dauernde Herabsetzung ist nicht möglich. Wichtig ist vielmehr, daß die Funktionen sich wieder völlig auf Normalwerte einstellen.

Grundlegende Versuche über die strahleninduzierten Schädigungen am Magen wurden von ENGELSTAD (46) gemacht. Er konnte in seinen Experimenten an Kaninchen zeigen, daß die Röntgenbestrahlung des Magens degenerative Veränderungen der Magenwand insbesondere der Schleimhaut hervorruft. Er unterscheidet insgesamt 3 Stadien.

- 1) initiale Reaktion, die im Laufe der
1. Stunden auftritt
- 2) Latenzzeit von 1 Woche
- 3) Hauptreaktion.

Die initiale Phase wird durch ein submuköses Oedem und eine leichte Schwellung der Epithelzellen charakterisiert. Die Degeneration kann alle Bestandteile der Magenschleimhaut, das Oberflächenepithel, die eigentlichen Haupt- und Belegzellen der Magendrüsen und die Zellen der Pylorusdrüsen umfassen. Die Hauptzellen sind sensibler als die anderen Zellelemente der Schleimhaut.

Die degenerativen Veränderungen erreichen 1-2 Monate nach der Bestrahlung ihren Höhepunkt. Nach Verlauf von 3 Monaten findet man im allgemeinen keine oder nur unbedeutende Veränderungen (abgesehen von Narben).

Obgleich die bei Röntgenstrahlen auftretenden R-Ulcera in ihrem Aussehen den peptischen Geschwüren gleichen, ist ENGELSTAD nicht geneigt, die Magenulcera als Folge direkter Strahlenwirkung anzusehen. Er glaubt, daß die Röntgenbestrahlung eine Schleimhautdegeneration und eine Herabsetzung der Vitalität der Magenwand verursacht. Auf Grund dieser und anderer degenerativer Schädigungen der Schleimhaut (Ingesta) entstehen Erosionen und kleine Ulzerationen, die sich durch ständige Reizung bei der Passage der Nahrung zu großen, evtl. perforierenden Geschwüren entwickeln. Er legt also nahe, die Geschwüre nicht als reine Röntgenschäden aufzufassen.

Ein häufig auftretendes Bild ist die sog. Röntgengastritis. Sie ist gastroskopisch gekennzeichnet durch Hyperämie, Hämorrhagien, Oedem und Exsudat (134). Das histologische Bild zeigt degenerative Veränderungen der Epithelzellen und Lymphfollikel, vermehrte Zellinfiltrate und relativ geringe Veränderungen der Blutgefäße (Stad.I von ENGELSTAD). Atrophie der Magenschleimhaut folgt oft.

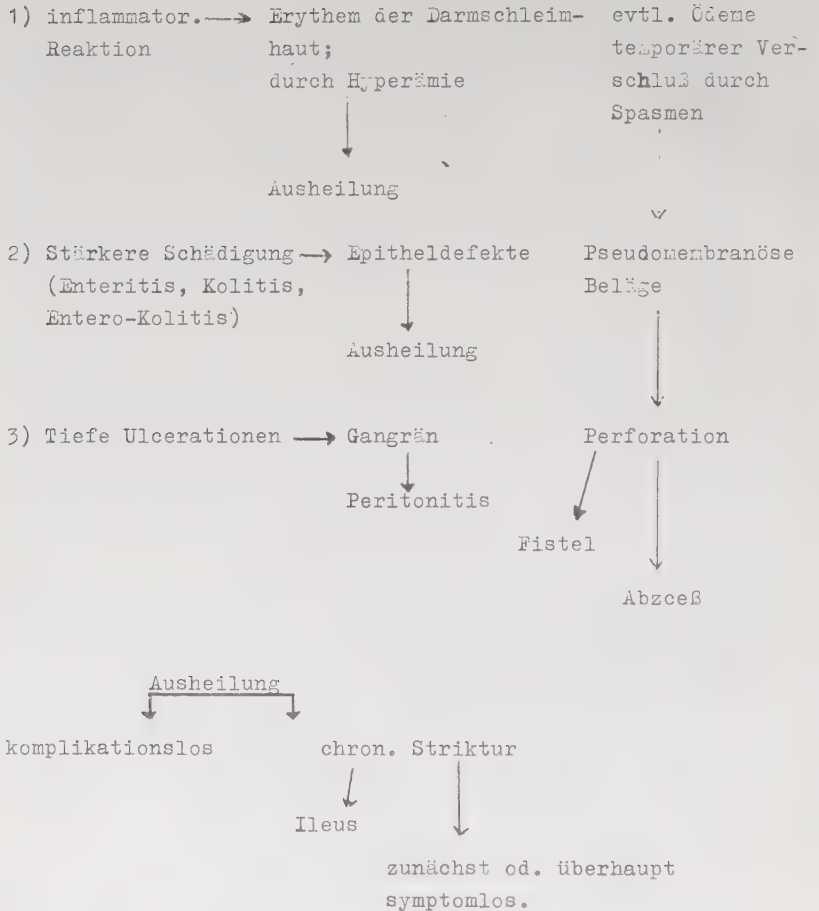
Die Bestrahlung des Intestinums erzeugt reversible und irreversible Veränderungen, die entweder funktionell oder morphologisch in Erscheinung treten.

Die Reaktionskette beginnt mit der Bestrahlung des Darmes. Durch die Strahleneinwirkung auf die Plexus Auerbach und Meissner, durch Schädigung der Mucosa, durch Gefäßwandveränderungen und durch Intoxikation mit Eiweißzerfallsprodukten (18; 53; 173).

Es gibt folgende Einteilung (nach 97):

1. Motilitätsstörungen: Tonuszunahme, spastische Kontraktionen
Störungen der Peristaltik,
2. Resorptionsstörungen:
Klinische Symptome: Durchfall, Vitaminmangel
3. Secretionsstörungen: ~~Werkleistungen~~ im Nahrungsaufschluß.
Klin. Symptome: Meteorismus, Durchfälle, Gewichtsabnahme.

Im einzelnen kann man sich die Aufeinanderfolge der Strahlenreaktionen am Darm nach BUCHMANN (in 97) im folgenden Schema vereinfacht denken:



Die Epithelzellen des Darmes sind einem gleichmäßigen, bestimmten Zyklus unterworfen (56; 57; 117; 174).

Die Zellen werden in den Krypten gebildet - hier finden wir auch eine hohe Mitoserate-und durchlaufen dann einen Reifungsprozess, in dessen Entwicklung sie von der Basis bis zur Spitze der Darmzotten wandern und die dortigen zugrunde gegangenen und abgeschilferten Epithelien ersetzen. Es ist demnach verständlich, daß bei der Strahlenschädigung der Generativen Zellen in den Krypten die Zellproliferation eingestellt wird. Weiterhin wird daraus ersichtlich, daß die aus den Krypten herausgewanderten Zellen in Folge ihrer weiteren Differenzierung strahlenresistenter sind, als die generativen Zellen in den Krypten.

Mc GRATH (112; 113) hat sich diese Ausdehnung der Zellen zunutze gemacht. Er beobachtete die Wanderung der strahlengeschädigten abnormalen Zellen aus den Krypten auf die Spitzen der Darmzotten. Dabei stellte er fest, daß die Wanderung der größten Zellen der Darmkrypten eine Funktion der Röntgendosis ist. Die größte Ausdehnung wurde bei allen untersuchten Dosen (500 - 10 000 R, 250 KV, 16mA, 160 R/min) nach 48-60 Stunden beobachtet.

Die meisten Arbeiten über die Strahlenwirkungen auf den Magendarmtrakt waren bisher durch histologische Untersuchungen charakterisiert (18; 46; 53; 157; 173). Es konnten also nur qualitative Ergebnisse gewonnen werden. Durch die Verfeinerungen der biochemischen Untersuchungstechnik in jüngster Zeit ist es gelungen, auch quantitative Ergebnisse über die Veränderungen der Zellen des Darmes zu gewinnen.

MOLE und TEMPLE (116) haben die Gesamtmenge an DNS im Dünndarm als Maßstab der Zellpopulation benutzt, um den Vorgang der Bestahlungsschäden in Ratten und Mäusen verfolgen zu können. Die Veränderungen im Gesamt DNS--P waren proportional größer und an sich weniger variabel als die Veränderungen im Lebendgewicht des Darmes (Gewichtsveränderung des Darmes als Maß für die strahleninduzierten Schäden) (19; 23; 24)

Einzeldosen von an Mäusen verabreichter Gesamtkörperbestrahlung verursacht in Mäusen einen Abfall im Gesamt-Darm

DNS-P, der 12 Stunden später eintritt. Nach 24 Stunden ist eine Reduktion um 20 % eingetreten. Am 4. und 5. Tage nach der Bestrahlung mit 5000 R ist nur noch $\frac{1}{5}$ des ursprünglichen DNS Gehaltes nachzuweisen.

Ähnliche Versuche über den DNS-Gehalt und die synthetische Aktivität mit Hilfe von 15 N-Glycin und 14 C Thymidin wurden von TOAL (166) sowie NYGAARD und POTTER (122) am Rattendünndarm durchgeführt.

KOSMIDER, TONEK und KAISER (95) haben sich bei ihren tierexperimentellen Untersuchungen mit der Verteilung und Aktivität einiger Enzyme der Dünndarmschleimhaut in verschiedenen Stadien akuter Strahlenkrankheit beschäftigt. Sie fanden, daß die Veränderungen der untersuchten Enzyme zunächst zu funktionellen Resorptionsstörungen und in späteren Stadien zu morphologischen Alterationen führen. (Versuche an Meerschweinchen: 400 R Ganzkörperbestrahlung von dorsal. 200 KV; 15 mA, 1 m FHD)

Im Einzelnen beobachteten sie folgendes:

1) Mit der Entwicklung der Strahlenkrankheit geht ein Aktivitätsrückgang der alkalischen Phosphatase, A T Pase und der Atmungsfermente in der Darmschleimhaut einher.

2) Aktivitätsveränderungen der untersuchten Enzyme können aktive Transportprozesse in der Darmwand beeinträchtigen, was in gewissem Grade den zu Resorptionsstörungen führenden Mechanismus erklärt.

3) Bei Tieren mit voll entwickelten Intestinalsyndrom ist die Enzymreaktion deutlich gesteigert. Es wird mit den degenerativen Veränderungen in der Darmschleimhaut in Verbindung gebracht.

CONRAD (25) gibt in einer Arbeit eine zusammenfassende Darstellung der physiologischen Experimente. Hieraus ist zu entnehmen, daß am bestrahlten Darm die Resorption von Fett, Eiweiß und Glukose vermindert ist. Er führt diese Erscheinungen auf die verlängerte Entleerungszeit des Magens sowie die geänderte Motilität (22, 25) des Darmes zurück.

Es sind zahlreiche Arbeiten über strahleninduzierte Schäden im Bereich des Magen-Darm-Traktes erschienen. Doch nur sehr wenige befassen sich eingehend mit der Frage der Toleranzdosis. Das mag daher kommen, daß die Tumoren des

Magen-Darm-Traktes erfahrungsgemäß einer Strahlentherapie nicht zugänglich sind und deshalb die Motilitäts- und Resorptionsstörungen weit mehr Interesse fanden.

AMORY u. BRICK (5) geben auf Grund ihrer Studien eine Toleranzdosis für den Dünn- und Dickdarm mit 4500 R (1000 KV) bei einer fraktionierten Strahlenbehandlung in einem Zeitraum von 54 Tagen bei Erwachsenen an. BRICK gibt in einer Arbeit etwas differenziertere Werte: 4500 R - 6000 R für den Magen, 4000 R für das Antrum. Der Dünndarm toleriert 4000 - 4500 R und das Kolon 5000 - 6000 R (1000 KV).

WACHTLER kalkuliert die Toleranzdosis, durch seine experimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen gestützt, mit ungefähr 3000 R. Oberhalb dieser sog. Grenzdosis sah er irreversible funktionelle und anatomische Veränderungen der Darmwand, die zu Ileus und Exitus führen konnten.

Auch die therapeutischen Erfahrungen der Strahlenklinik sprechen für eine Toleranzdosis des Magens und Dünndarms von 4500 R bei einer täglichen Fraktionierung in 200 R. Sie stimmen ungefähr mit den von BRICK angegebenen Werten überein.

Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Niere.

Die Niere wurde früher meistens zu den strahlenresistenten Organen gerechnet (WARREN, BLOOM, HOLTHUSEN) und bot deshalb für die Einwirkungen ionisierender Strahlen keine interessanten Befunde. Nach Tierexperimenten und Beobachtungen an Menschen in der jüngsten Zeit konnte dieser Standpunkt nicht mehr aufrecht erhalten werden. Wenn die Niere auch nicht gerade zu den strahlensensibelsten Organen gehört, so lassen sich sowohl anatomisch-morphologische als auch funktionelle Veränderungen als Folge von Strahleneinwirkungen beobachten.

Zahlreiche Arbeiten sind über die Strahlenreaktionen der Niere erschienen. Dabei konnte jedoch über den Angriffspunkt der Strahlen in der Niere keine einheitliche Auffassung gefunden werden. Die einen (33; 34; 35; 47; 84; 181) stellen den tubulären Schaden in den Vordergrund, die anderen (58, 66; 126; 177; 182; 193; 194; 195) behaupten dagegen, die strahlenbedingten Schäden spielen sich ausschließlich am Gefäßapparat, d.h. in den Glomerula. Der Unterschied der beiden Auffassungen mag vielleicht durch eine verschiedene Bestrahlungstechnik bedingt sein. (FEINE) Nach tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten konnte FEINE (50) die folgende Einteilung der Strahlenschädigung an der Niere geben:

A. der akute Strahlenschaden

- 1) Beginn der Degeneration des Tubulusepithels bei noch nicht erkennbaren Glomerulumschaden.
 - 2) Das Auftreten einer Glomerulonephrose mit Albuminurie und Eiweißzylinderbildungen
 - 3) Auftreten einer fortschreitenden Gewebnekrose.
- ad 1) Die Degeneration tritt nach Dosen von 6000-8000 R mit einer Latenzzeit von 1 Woche auf, die Mitochondrien der Tubuluszellen sind verwaschen. Eine feine basale Verfettung wird sichtbar. Der DNS + RNS-Gehalt der Zelle ist ohne Besonderheiten. Im Interstitium finden sich Rundzellen und Histiozyten; keine Granulozyten. Nach 14 Tagen fällt die Phosphatase und 5-Nukleotidaseaktivität im Gewebe

ab. Veränderungen am Glomerulum fehlen. Keine Eiweißzylinder, keine Kapillar- oder Gefäßveränderungen sind zu erkennen.

ad 2) Bei 12000-14000 R setzt der akute Schaden nach 14 Tagen ein. Die Veränderungen sind wie oben beschrieben. Eine feintropfige Verfettung der Kapillarendothelien wird sichtbar.

ad 3) Bei 24000 R und höher geht das oben beschriebene Stadium in eine Gewebsnekrose über.

Es treten Blutungen zwischen den Harnkanälchen auf.

B. der Spätschaden

ist im Bereich von 6000 -14000 R bemerkenswert. Bei Dosen von 6000 - 7000 R werden die Glomerulumveränderungen und Gefäßschäden immer geringer. Bei 6000 R sind die Glomerulumkapillaren gut erhalten. Es tritt keine Bindegewebsvermehrung auf.

Auch beim Menschen wurden an den Nieren von zahlreichen Forschern strahleninduzierte Veränderungen beobachtet. Nach SARRE, MOSER (139) kann man eine Einteilung geben, der klinische und histologische Veränderungen zugrunde liegen:

I. Die "Bestrahlungshypertonie": Sie entsteht durch Bestrahlung einer oder beider Nieren mit Dosen von 500-2000 R. Die Hypertonie tritt erst nach einem Intervall von Monaten nach der Bestrahlung auf und wird wahrscheinlich durch nephrogene pressorische Substanzen hervorgerufen. Sie ist als renale Hypertonie aufzufassen. Die "Bestrahlungshypertonie" führt in Abhängigkeit von Dauer und Höhe der Blutdrucksteigerung zu typ. Veränderungen an den kleinen Nierengefäßen in Form von Arteriosklerose und -nekrose. Es entstehen weder schwere Störungen der Nierenfunktion, noch Nierenparenchymschäden.

II. Die "Bestrahlungs-nephrofibrose" entwickelt sich bei Tieren nach Bestrahlung beider Nieren oder einer Niere nach Nephrektomie der gegenseitigen mit einer Dosis von 3000 R. Es kommt zu einer schweren irreversiblen und progredienten Schädigung des Nierenparenchyms. Klinisch gekennzeichnet durch zunehmende Niereninsuffizienz mit Tod in Urämie.

Histologisch findet man eine ausgedehnte interstitielle Fibrose mit weitgehendem Untergang des tubulären Gewebes. Meist atrophische, wenig veränderte Glomerula.

(Der Krankheitsprozeß verläuft regelmäßig ohne Hypertonie und zeigt keine allgemeine Arteriosklerose)

III. Die "Bestrahlungsnephritis" wurde bei Menschen nach therapeutischen Maßnahmen bei einer Dosis von 2000-2500 R fraktioniert gegeben in einem kleineren Prozentsatz der bestrahlten Patienten beobachtet. Nach einer Latenz von mehreren Monaten entwickelt sich eine Hypertonie und Niereninsuffizienz.

Histologisch zeigen sich strahlenbedingte Parenchymschädigungen, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie, Arteriosklerose und -nekrose mit sekundären Veränderungen der Glomerula. Die klinischen und pathologischen Merkmale der strahlenbedingten Veränderungen an der Niere zeigen nach LUXTON und KUNKLER (105, 106) ein Spektrum, das von der malignen Hypertension bis zu einer asymptomatischen Proteinurie reicht. Da nicht bei allen Patienten die gleichen Symptome auftreten, werden im Einzelnen 5 Syndrome definiert. Sie treten auf, wenn die Toleranzdosis des Nierengewebes überschritten wird.

- 1.) Akute Bestrahlungsnephritis
- 2.) Chronische Bestrahlungsnephritis
- 3.) Benigne Hypertension
- 4.) Späte maligne Hypertension
- 5.) Asymptomatische Proteinurie

1.) Zwischen Beginn der Strahlentherapie und den ersten Symptomen der akuten Bestrahlungsnephritis vergehen 6-13 Monate bei Erwachsenen. Bevor jedoch die ersten Symptome subjektiv in Erscheinung treten, können bei einer genauen klinischen Untersuchung schon eine ~~Pro~~teinurie, Anämie und Hypertension festgestellt werden.

Die Hypertension ist immer vorhanden, jedoch braucht sie nicht das erste Symptom der Nephritis zu sein. Sie erreicht ihren Höhepunkt nach 6 Monaten und pendelt sich nach 2 Jahren wieder auf normale Werte ein. Die Anämie muß mit Bluttransfusionen behandelt werden. Die Nieren sind bei der akuten Strahlennephritis von normaler Größe, die Kapsel ist

manchmal verdickt und subkapsuläre Petechien können gesehen werden.

Histologisch zeigt sich ein degenerativer Schaden der Glomeruli und Tubuli; die Interstitien sind bindegewebig vermehrt.

2.) Die chronische Strahlennephritis kann aus einer akuten hervorgehen, kann aber auch ohne ein vorangehendes akutes Stadium auftreten. Die klinischen Symptome sind Proteinurie, Hypertension, Anämie und Azetonämie. Einige Patienten haben sogar einen normalen Blutdruck.

LUXTON hat 22 Patienten beobachtet, von denen 14 nach 10-14 Jahren eine chronische Strahlennephritis entwickelten.

ad 3.) Die Zeichen einer benignen Hypertension sind ein Hochdruck und verschiedene Grade der Proteinurie. Es kann sich nach Jahren ein maligner Hochdruck entwickeln, und es kommt 4.) zur "Späten malignen Hypertonie", die von der sog. frühen malignen Hypertonie der akuten Strahlennephritis zu unterscheiden ist. Sie tritt 12 Monate nach Beginn der Bestrahlung auf. Im Gegensatz zur "späten" malignen Hypertonie, die 1 1/2 bis 11 Jahre nach der Irradiation in Erscheinung tritt.

ad 5.) Bei manchen Patienten tritt nur eine Proteinurie ohne jegliche andere Symptome auf. Die üblichen Nierenfunktionen sind dabei normal.

Das Interesse für die Strahlensensibilität der Niere ist in letzter Zeit neu belebt worden, weil die Anwendung der modernen Hochvolttherapie die Gefahr einer erhöhten Nierenbelastung mit sich bringt. Die Toleranzgrenze der Haut ist bei dieser Art der Strahlenapplikation kein limitierender Faktor mehr. So ist es verständlich, daß die strahleninduzierten Schäden die Frage nach der Toleranzgrenze der Niere akut werden ließen. Eingeleitet wurde diese Forderung durch die Beobachtungen von PATTERSON (127), der bei homogener Bestrahlung des Abdomens bei malignen Hodentumoren mit einer Dosis von 3000 R in 50 % der Fälle schwere Nierenschädigungen mit teilweise tödlichem Ausgang sah.

Die grundlegenden und richtungsweisenden Arbeiten zur Ermittlung der Toleranzgrenze der Nieren stammen von PATTERSON, LUXTON, KUNKLER, GALAKIS-VARDAKIS, FERN, JENSEN und MOSER.

Sie wird ziemlich übereinstimmend mit 2000 - 2300 R Herddosis für eine fraktionierte Behandlung in 4-5 Wochen angegeben. Diese Werte könnten in neueren Untersuchungen und Beobachtungen nur bestätigt werden. (6, 121; 130; 136)
Die Erfahrungen der Strahlenklinik über strahleninduzierte Nierenveränderungen zeigen, daß diese Dosen nach Möglichkeit nicht überschritten werden sollen, da sonst die Gefahr der Schädigung der Niere sehr groß ist.

Die Strahlenklinik Marburg hat einen Fall von Bestrahlungshypertonie beobachtet:

Bei dem jetzt 51 jährigen Patienten G.H. erfolgte 1947 in russischer Gefangenschaft wegen eines Seminoms eine Hemikastration. 1954 wurde eine Laparotomie durchgeführt. Dabei konnte im li. Unterbauch ein retroperitoneal gelegenes Tumorezidiv festgestellt werden. Anschließend wurde der Patient nach den damals üblichen Tiefenbedingungen bestrahlt.

1954: Feldgröße 6 x 8 bis 10 x 15 cm. FHD 40 cm 168 KV; 0,5 mm Cu; 1 mm Cu HWS OD je Feld und Sitzung 100 R.
2 Bauchfelder, 2 Rückenfelder. Gesamt OD pro Feld 2640 R.
Bestrahlungszeitraum von 9-8-1954 bis 14-9-1954.

Im Jahre 1955 erfolgte erneut eine Bestrahlungsserie unter nachstehenden Bedingungen:

Feldgröße 10 x 15 cm, FHD 40 cm. 180 KV; 0,5 mm Cu
1 mm Cu HWS : OD 3600 R, 200 R/die
Bestrahlt wurde ein Bauchfeld.

Bestrahlungszeitraum vom 6-10-55 bis 26-10-55.

1956, im Mai, trat erstmals eine Rest-N Steigerung auf. Dazu ein Aufstau im Bereich der re. Niere. Die Blutdruckwerte lagen bei 185/105 mm Hg nach RR. Unter einer nochmaligen Bestrahlungsserie kam es zur Beseitigung der Urämie; der Blutdruck blieb jedoch weiterhin bei Werten um 180 mm Hg. systolisch und 100 mm Hg. diastolisch. Bestrahlungsbedingungen:

Feldgröße 10 x 15 cm; FHD 40 cm. 170 KV; 0,5 mm Cu; 1 mm Cu HWS.
200 R je Feld je Tag.

Bestrahlt wurde von

4 Unterbauchfeldern; je Feld eine OD von 1400 R.
und von 2 Rückenfeldern je 1800 R OD.

Bestrahlungszeitraum vom 8-5-56 bis 16-6-56.

1959 lagen die Blutdruckwerte bei 170 mm Hg. syst. und 100 mm Hg. diastolisch. Rest-N und Kreatinin waren wieder im Normbereich.

1960 zeigte das i-v.-Pyelogramm eine deutliche Verkleinerung der li. Niere, insbesondere der Rindenzone sowie eine erhebliche Funktionsminderung. Der Patient befindet sich in ständiger ambulanter Kontrolle (letzte Untersuchung am 10-2-65). Einzige Pathologica sind der erhöhte Blutdruck sowie der Befund der strahlenbedingten Schrumpfniere li. Die re. Niere dagegen zeigt eine deutliche kompensatorische Vergrößerung.

Die Toleranzdosen für die Niere, die von den verschiedenen Autoren mit 2000 - 2300 R HD angegeben werden, wurden bei den 3 Bestrahlungsserien erheblich überschritten. Die linksseitige strahleninduzierte Schrumpfniere mit Hypertonie ist also eine Folge der Strahlenbelastung, die jedoch in diesem Falle wegen der nunmehr 9 jährigen Rezidivfreiheit als Nebenerscheinung in Kauf genommen werden kann.

Autor	Dosis	techn. Data	Veränderungen an der Niere	Toleranz
Halbfass-ney	100% HED Neutralfeld 90% HED	Filter: 0,5 Zm+1A1 PHD 23 cm	Nierenausschaltung	
Enger Preuschoff	5,8-21 HED 8 Th-3 Mo.	190 KV; 0,5 Cu PHD 23 100% Erythemdosis 100% = 550R/ Luft in 5,5- 7,5 Min. eine menschl. Ery- themdosis	1) frühzeitige Abnahme der Urochromausscheidung im Stadium, in denen sonstige Störungen der Nierenleistung noch nicht nachweisbar waren. 2) Zunahme der Uroroseausscheidung, Urorosen in Blut nachweisbar. 3) Serum: Harnstoff ↑, Rest-N ↑; Indican ↑ Xanthoprotein ↑ Histolog. schwere Veränderungen an den Glomeruli (Hyalinisierung) und an den Gefäßen wurden vereinzelt beobachtet	
Zollinger	3000R/e	GOKV, 2,5 A1 42 cm	Bei einseitig nephrektomierten Ratten die 2. Niere bestrahlt: Laufende RR. Bestimmungen 2 gipflige Kurve mit hypertonen Gipfeln in der 2.-3. und nach der 5. Woche, 1. Gipfel: Folge der direkten strahlenbedingten Läsion der Mittelstücke der Nierentubuli. 2. Gipfel: Durchblutungsrosselung in der geschrumpften Niere	
Zollinger	3000R/e	GOKV, 2,5 A1 42 PHD Bestrahlungsdauer 22 Min.	Ratten: Es treten zuerst Membranschädigungen der Glomerula auf, die sich vorerst in Form von Eiweißspeicherung der Hauptstücke und durch glomeruläre Zellschwellung ergassen lassen. Am Ende der 2. Woche zeigt das distale Nephron Teilungsstörungen der Epithelzellen. Beide Veränderungen schreiten kontinuierlich weiter und führen zu Schrumpfnieren mit interstitieller Bindegewebsvermehrung besonders der Markrindengrenze und eigenartiger Tubulus nekrose Direkt strahlenbedingte Veränderungen der Arterien konnten nicht gefunden werden.	
Kunkler et.al.	2300R auf beid-ge.Nieren 5 Wo.		Hypertension u. renaler Schaden	unter 2300 R am Herd

Autor	Dosis	techn. Data	Veränderungen an der Niere	Toleranz
Nuvolone	2500- 3000R 1-2 Mo.		renale u. interstitielle Fibrose, Hypertension; Latenzzeit der Hypertens. 4-9 Monate. Strahlenschaden: morpholog. Reihenfolge: Tubuli, Interstitium, Gefäße und Glomeruli über verschiedene Stadien totale Sklerose	
Redd jr.	Über 2300R Herddosis Beid. Nieren 4-5 Wo.		Bestrahlungsnephritis nach Latenz von 6-12 Mon.	
Michailon Karparow	1200 R Ganzkörper.	180 KV, 8mA FHD 20 0,5 Cu HWS 0,75Cu 8, 3R/min.	Frühveränderungen schon nach 24 Stunden Erscheinungen einer parenchymatösen Dystrophie, vor- nehmlicher Tubuli contorti: Rest-N- nach dem 5. Tag erhöht der	
	800 R		Nach 72 h Frühveränderungen der gewundenen u. geraden Tubuli Hyperchromasie der Kerne Analog: bei 50 % Rest-N-Steigerungen	
Moser et al.	3000- 5000R	150 KV, 15 mA 3 A. HWS 0,24 Cu FHD 27 cm Bleiglastabus 4 cm Ø	Kaninchen: Einmalige Bestrahlung der Niere nach operat. Freilegung hat eine sofortige Funktionseinschränkung zur Folge, Bleibende Rest-N Urämie Exitus	
Cyalakis- Varday	400 R ED 2000R	180 KV, 6 mA 0,5 Cu 30 FHD	Bereits bei 2000R zeigt sich eine vorübergehende Abnahme der Nierenaktivität. Höhere Dosierung bewirkt irrever- sible Änderungen der Niere	2000 R
Luxton Kunkler	2300R u. höher		Symptome: Oedem, Dyspnoe, Hypertensionskopfschmerz Nykturie, Renale Funktion, Harnstoffserhöhung	2300 R/5 Wo.

Die Wirkung ionisierender Strahlen auf Blasenkrebs und Vagina.

Die Strahlentherapie bei Tumoren im Genitalbereich der Frauen ist schon seit langem - oft kombiniert mit einer gynäkologischen Operation - zu einer therapeutischen Aufgabe der Radiologen geworden. Daher ist die Frage, welche Strahlendosen ohne besonderes Risiko appliziert werden dürfen, von nicht geringem Interesse.

Auf Grund der topographischen Beziehungen der Organe im Genitalbereich der Frau und der Art der Strahlenapplikation bleibt es oft - trotz größter Sorgfalt in der Strahlentherapie - nicht aus, daß strahleninduzierte Veränderungen angetroffen werden. Am meisten betroffen finden wir die Blase und das Rectum, insbesondere die Vorderwand.

Die Strahlenreaktionen fallen schon makroskopisch ins Auge und sind durch folgende Befunde gekennzeichnet (60, 62):

- 1) Kontraktion der Blase mit Verdickung und Fibrose der Wand; Reduktion der Blasenkapazität.
- 2) Hyperämie der Mucosa, prominente Teleangiectasien.
- 3) Mukosaödem, manchmal "bullös".
- 4) oberflächliche Ulcerationen des Blasenepithels mit fleckigem Exsudat des Blasenepithels
- 5) tiefe Ulcerationen, die sich bis in die Submucosa und in die Blasenmuskulatur ausdehnen.

Die feingeweblichen Veränderungen an der Blase lassen folgendes Bild (62, 119) erkennen.

A. Mucosaveränderungen: Leichte Ulcerationen mit fibrinösem und polymorphem Exsudat bedeckt. Inkrustation mit Harnkristallen. Das subepitheliale Gewebe oft extrem ödematös. Kapillaren gewöhnlich dilatiert, Bindegewebe mit Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen Polymorphkernigen und Makrophagen infiltriert.

B. Bindegewebsveränderungen: Ödem und entzündliche Zellinfiltrationen. Zunahme des Bindegewebes und Kollagener Fibrillen. Das Kollagen kann hyalinisiert sein. Die Kerne der Fibroblasten sind bizarr. Die Fibrosierung kann sich auf das Muskelgewebe ausdehnen.

C. Gefäßveränderungen: Hyperämie und Teleangiektasien, die kleinen Arterien zeigen fibröse Verdickung der Intima mit Einengung des Lumens. Manchmal komplette Hyalinisierung der Gefäßwände.

D. Tiefe Ulcerationen: Sie dehnen sich durch die Mucosa bis in die Muscularis aus. Der Ulcusgrund zeigt dichtes, kollagenes, manchmal hyalinisiertes Bindegewebe. Der Krater ist gewöhnlich mit fibrinösen Exsudat und zahlreichen entzündlichen Zelleninfiltrationen ausgefüllt.

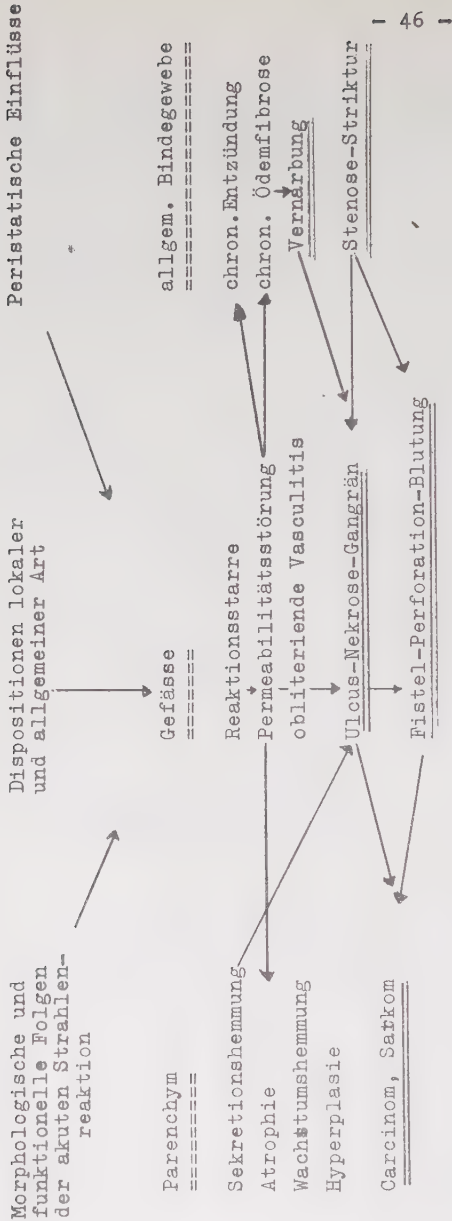
Dem klinischen Bilde entsprechend kann man die Nebenerscheinungen der Strahlentherapie nach HOLLSTEIN und HESS (80) in Früh- und Spätreaktionen einteilen. Auch LEISNER und KJELLGREN (102) machen auf Grund ihrer Erfahrungen dieselbe Einteilung. Innerhalb der Frühreaktion unterscheiden sie 3 Stadien.

- 1) Reizung der Blase oder des Darmes, gesteigerter Harn-
drang mit Brennen beim Urinieren ohne pathologischen Harn-
befund. Quälender Stuhlgang mit Durchfällen.
- 2) Zystitis, Kolitis oder Proktitis.
Urin: Leuko und vereinzelt Erythrozyten
- 3) Oberflächliche ulzerative Veränderungen oder ausgeprägte
Ulcera der Blase bzw. des Darmes, histologisch nicht
maligne.

Diese 3 Stadien sind von vorübergehender Dauer.

Die Spätreaktionen manifestieren sich in 1-10 Jahren (WARREN) und sind klinisch (60; 83; 102; 175;) durch Blut-
abgang in der Blase oder im Darm, durch quälende Tenesmen,
Geschwürsbildungen sowie Fisteln charakterisiert; Obstipatio-
nen werden ebenfalls festgestellt. Weitere Komplikationen
sind: (60; 78; 79;) periureterale Sklerosen mit Harnwegsver-
änderungen und Strukturen im Bereiche des Enddarmes. Die
Spätreaktionen, so konnten LEISNER und KJELLGREN beobach-
ten, erscheinen oft bei solchen Patienten, die keine Früh-
reaktion gehabt haben.

Eine gute tabellarische Übersicht über die allgemeine Patho-
logie des chronischen Strahlenschadens, wie er an Harnlei-
ter und am Darm nach Unterleibsbestrahlungen auftritt, gibt
PLIESS: (in 132)



Allgemeine Pathologie der chronischen Strahlenschaden
 nach Pliess

Die ersten übersichtlichen Bestimmungen von Toleranzdosen auf Grund von Nebenwirkungen insbesondere an der Harnblase stammen von NEEFF (120). Er ging dabei von der Idee aus, die höchste Strahlendosis an den Geschwulstzellen zu erreichen, bei größter Schöpfung der Umgebung, d.h. Vermeidung von nicht erwünschten Nebenwirkungen der Strahlen.

NEEFF :

Radiumtoleranzdosen im mgeh

(Die Zahlen gelten für alleinige Radiumbestrahlung; bei Kombination mit R-Strahlen sind soviel % abzuziehen, als der Röntgenanteil an der Gesamttiefendosis beträgt!)

Länge des Radiumröhrchens in mm	Toleranzdosen in mgeh in Abstand					
	von cm					
	0,5	0,75	1,0	1,5	2,0	cm
1	430	800	1250	2740	3960	
2	720	1220	1800	3730	5400	
3	1060	1680	2550	4450	6550	
4	1460	2180	3200	5020	7420	
5	1880	2660	3820	5660	8140	
6	2220	3150	4350	6120	8580	
7	2580	3500	4820	6700	8800	
8	2900	3830	5200	7110	8940	

Radiumtoleranzdosen in mgeh.

Zahlen gelten für Kombination von 50 % RÖ-Tiefendosis
+ 50 %

1	215	400	620	1370	1980
2	360	610	900	1860	2700
3	530	840	1270	2220	3270
4	730	1090	1600	2510	3710
5	940	1330	1910	2830	4070
6	1110	1570	2170	3060	4290
7	1290	1750	2410	3350	4400
8	1450	1910	3600	3550	4470

Nach NEEFF 1934

Toleranzdosen in mgeh bzw. R (mgeh 2 cm Röhrchen)

	mgeh	R	Zeit (h)
Darm 1 cm Abstand	1400	6200	30-50
Blase 1 cm "	1500	6600	30-50
Vaginalschleimhaut	900	13000	20
Kontaktbestrahlung			
Vaginalschleimhaut	3500	15400	50
1 cm Abstand			

Die Strahlenmengen, die am Blasenboden bei der Bestrahlung fortgeschrittener Uteruskarzinome vertragen werden, sind 7000 R innerhalb von 1-4 Wochen. Diese Dosis ist nach NEER auch die Toleranzdosis für die Blase. Er schlüsselt die 7000 R nach folgendem Therapieschema auf. (119)

Strahlenart:	Verabfolgung	Felder und Dosen	R am Blasenboden
Röntgen	perkutan	6 abdominal	
		5 sakral	
		je 300 R OD	1400 R
		prot.-frakt.	
Röntgen	"	3	
		je 300 R OD	600 R
		kurzzeitig	
Radium	intrakörp.	4000 mgeh/2 cm	
		prot.	4000 R
Körperhöhlen- röhre	"	2 x 8 Bestr. je	
		10 Minuten	
		Schrägfilter	1000 R
		(100 KV, 4 mA)	
		7000 R	
		=====	

Eine besondere Aufmerksamkeit verdient die hohe Strahlenverträglichkeit der Vagina. Oberflächendosen von etwa 30 000 R in fraktionierter Bestrahlungsserie von 2400 - 3000 R Oberflächenwirkungsdosis pro Einzelbestrahlung werden gut vertragen (164). Dabei treten die eben deutlich erkennbaren morphologischen Veränderungen erst nach einer Strahlendosis von ungefähr 3500 R auf (230).

Nach den Untersuchungen an der intravaginal bestrahlten Scheidenwand von TISCHER und SCHEILLER kann man sich folgendes Bild von den Strahlenreaktionen an der Vagina machen:

Makroskopisch zeigt sich nach 3 bis 4 Bestrahlungen ein streng begrenztes Erythem der Vaginalwand bzw. eine circumscripte Kolpitis. Als Ausdruck einer zunehmenden entzündlichen Infiltration wird diese Stelle in der folgenden Zeit in ihrer Rötung etwas dunkler. Gegen Ende der Bestrahlungsserie geht diese Rötung in einem oftmals dünnen, weißlichen Belag über, der sich wie ein diphtherisches Häutchen ab-

ziehen mit. Dies gilt klinisch als deutliches Zeichen, daß die Toleranzgrenze bald erreicht ist.

Bei weiterer Strahlenbelastung kommt es nach Wochen zum Strahlenulcus, später - nach Monaten - tritt eine totale Nekrose des Betroffenen Wandteiles ein. Manchmal auch der darunter liegenden Schichten, vielleicht auch der benachbarten Organe (Rectum, Blase), so daß die Möglichkeit einer Fistelbildung besteht.

Histologisch zeigt sich eine Verbreiterung des Plattenepithelüberzuges der Vagina durch Quellung aller Zellen. In den basalen Zellschichten zeigen die Kerne kaum eine Veränderung. Die Zellgrenzen sind noch deutlich erkennbar, in der oberen Schicht dagegen etwas verschwommen. Im Zytoplasma findet man eine Vakuolenbildung und der Kern verlagert sich oft randständig.

Mit steigender Dosis werden diese Veränderungen deutlicher und ausgeprägter. Es treten in der Submucosa reichliche Infiltrate von Lymphozyten und Leukozyten auf. Gefäßveränderungen zeigen sich in Form von perivaskulären Infiltraten, Quellung der Gefäßwand sowie polsterartiges Vorspringen der Endothelien in das Gefäß

Die Strahlenschäden an Blase und Rectum, die bei der Strahlentherapie von Tumoren im Genitalbereich auftreten, haben die Radiologen schon in den 30er Jahren dazu bewogen Toleranzdosen, d.h. höchst zulässige Dosen zu erarbeiten. Sie gingen dabei von dem Gedanken aus, die Nebenwirkungen der Strahlen auf ein Minimum herabzusetzen. Es ist verständlich, daß diese angegebenen Toleranzdosen nur auf Grund langjähriger Beobachtungen und Erfahrungen, kombiniert mit mathematischen Berechnungen ermittelt werden konnten. Trotz dieser Schwierigkeiten ist es einigen Forschern gelungen - unabhängig voneinander - Toleranzdosen anzugeben, die auffällig gut übereinstimmen.

Die von NEEFF und HOFF (119) angegebene Toleranzdosis für den Blasenboden beträgt 7000 R. GAUWERKY (59) benutzte ein fotometrisches Verfahren zur Toleranzdosisbestimmung am Rectum und gibt als Toleranzdosis 8500 R an. DRESCHER (36)

schlägt ebenfalls vor, 8500 R nicht zu überschreiten. Nach Berechnungen von RIES (135) liegt die Toleranz bei der Radiumbehandlung im Bereich zwischen 5900 R/Minimum und 8100 R/Maximum bei dreizeitiger Fraktionierung. Gehen die Intensitäten über 100 - 110 - 120 R/h, so empfiehlt er eine Reduzierung der Toleranzdosen um 25 %. Als allgemeine Richtlinie gibt RIES bei einer Intensität von 90 - 60 R/h eine Toleranzdosis zwischen 6000 - 7000 R für Blase und Rectum an. Die Toleranzdosis von WARREN (in 62) für das Blasenepithel liegt bei 8400 R. OEHLERT (124) gibt in Anlehnung an NEFF, DRESCHER und RIES auf Grund seiner Erfahrungen die Toleranzdosis für die Blasenwand mit 7000 R an; das Rectum toleriert 6500 R. LEISNER und KJILLGREN sprechen von einem Mittelwert, der bei 5700 R liegt, aber in einzelnen Fällen bis zu einer Gesamtdosis von 7000 R überschritten werden kann. Dazu kommen die Angaben der Toleranzdosis der Vagina von TISCHER und SCHEILLER mit 30 000 R in einer fraktionierten Bestrahlungsserie mit 2400 - 3000 R Oberflächenwirkungsdosis.

Diese Toleranzdosisangaben sind besonders wichtig, da die Höhe der Dosis bei der Strahlenbehandlung der Genitalkarzinome, insbesondere der Collumkarzinome, durch die Toleranz von Blase und Rectum begrenzt wird.

Bei der kombinierten Röntgen-Radiumbehandlung der gynäkologischen Karzinome an der Strahlenklinik wurden diese Dosisangaben stets berücksichtigt. Es zeigt sich dabei, daß die strahlenbedingten Nebenreaktion nur in einem ganz geringen Ausmaß auftreten und meistens reversibel und therapeutisch zugänglich waren. Die Toleranzdosis für Blase und Rectum bei der kombinierten Röntgen-Radium-Therapie kann jeweils mit 5000 - 6000 R angegeben werden.

Autor	Dosis	techn. Data	Veränderungen an Blase und Rectum	Toleranz
Neef Hoff 1939 (311)	7000 R		Teleangiektasien, himbeerartige Grandulationen, bullöses Oedem; nach Monaten bis Jahren Abheilung	7000 R
Warren 1942 an 217	8400 R		Blasenepithel: 1) Primärerthem in 0-24 h 2) Sekundärerthem in 3-4 Wochen 3) Spätreaktion manifestiert sich in we- niger als 1 Jahr früh.Stad.: Oedem, Hyperämie u. Epithel desquamationen später.Stad.: Ulcera, mit Salzkrusten überdeckt das Bindegewebe hyalinisiert, Blutgefäße verdickt Fibrose der Muskulatur	8400 R
Ries 1950 (300)			Toleranz nach Berechnungen: 5900 R Minimum } das Maximum bezogen auf 8100 R Maximum } die Epitheliolyse	6000-7000R
Drescher 1949	8500 R		Erfahrungen	8500 R
Gawerky	8500 R		fotometrische Bestimmungen im Rectum	8500 R
Oehlert			Erfahrungen Blase Rectum	7000 R 6500 R
		Mittelwert 5700 R		

Zusammenfassung:

Auf Grund der Erfahrungen der Marburger Strahlenklinik und der in der Literatur niedergelegten Ergebnisse wird über die Strahlentoleranz gesunder Organe berichtet.

Unter der Toleranzdosis wird die höchst zulässige Bestrahlungsdosis verstanden, die im gesunden Gewebe zu keinen schweren irreversiblen morphologischen oder funktionellen Schäden führt und die im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg der Strahlenbehandlung in Kauf genommen werden darf.

Die Toleranzdosen folgender Organe werden ermittelt.

- 1.) Gehirn, Rückenmark,
- 2.) Larynx und Oesophagus
- 3.) Lunge
- 4.) Herz
- 5.) Magen-Darm-Trakt
- 6.) Nieren
- 7.) Blase und Rectum.

Die verschiedenen strahlenbedingten histologischen, histochemischen und funktionell-klinischen Veränderungen werden für die einzelnen Gewebe beschrieben.

Folgende Werte können als Toleranzdosen angesehen werden, wenn eine fraktionierte Bestrahlung mit täglichen Einzeldosen von 150 - 200 R bei einer Feldgröße von 60 - 200 cm² durchgeführt wird.

Organ	Toleranzdosis in R
Gehirn	4500
Rückenmark	3000 - 4500
Lunge	3000 - 3500
Herz	6000
Larynx	5000 - 6000
Oesophagus	5000 - 6000
Magen-Darm-Trakt	4500
Niere	2000 - 2500
Blase	6000
Rectum	6000

Diese Strahlendosen dürfen überschritten werden, wenn zur Erzielung der Tumorvernichtung eine höhere Belastung des durchstrahlten gesunden Gewebes nicht zu umgehen ist und die mögliche Strahlenschädigung keine letalen Folgen hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alexander, F.W.: Micropathology of Radiation Reaction
on the Larynx
Ann. Otol.Rhin. and Laryng. 72: 831:1963
2. Arnold, A. et.al.: Changes in the central nervous system
following irradiation with 23 MeV
x-rays from the Betatron
Radiology 62:37:1953
3. Arnold, A. Effects of betatron radiations on the
Bailey, P. brain of primates
Laughlin, J.S. Neurology (Minneap.) 4:165:1954
4. Arnold, A. Intolerance of primate brainstem and
Bailey, P. hypothalamus to conventional and high
Harney, R.A. energy radiation.
Neurology (Minneap.) 4:575:1954
5. Amory, H.J. Irradiation damage to the intestines following
Brick, I.B. 1000 KV Roentgen Therapy.
Evaluation of tolerance dose.
Radiology 56:49:1951
6. Avioli, L.V. Early effects of radiation on renal function
et. al. in man.
Amer. Journ. Med. 34:329:1963
7. Basset, R.C. Focal amyloid degeneration of the brain
Loewenberg, K. following x-ray therapy.
Journ. Neuropath. exp. Neurol. 7:101:1948
8. Baudisch, E.: Zu den Strahlenerkrankungen der menschlichen
Lunge.
Strahlentherapie 114:135:1961
9. Baudisch, E.: Zu den Strahlenreaktionen der Lungen und
Pleura bei Brustkrebspatienten.
Strahlentherapie 114:146:1961
10. Bauer, R.: Zur Kenntnis der Strahlenschädigung der mensch-
lichen Lunge.
Strahlentherapie 64:249:1939
11. Bedürftig, G. Die indirekte Wirkung der Röntgenstrahlen
Grüssner, G. an Herz und Kreislauf des Menschen.
Strahlentherapie 78:445:1949
12. Berg, N.O. Klinische und biologische Gesichtspunkte
Hakonsson, C.H. zur Strahlentoleranz des Hirngewebes.
Lindgren, M. Radiologe 4:194:1964
13. Berg, N.O. Time-dose relationship and morphology of
Lindgren, M. delayed radiation lesions of the brain in
rabbits.
Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 167:1958
14. Bloom, W.: The Kidney in Histopathology of Irradiation
from Internal and External Sources.
New York 1948
15. Brandenburg, W.: Zur Entstehung der Hirngewebsschädigung
Maurer, H.J. durch Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 95:432:1954

16. Brick, J.B.: Effect of Million Volt Irradiation on the
gastrointestinal Tract.
Arch. Int. Med. 96:26:1955
17. Bruegel, C.: Die Beeinflussung des Magenchemismus durch
Röntgenstrahler
Münchn. med. Wochschr. 64:379:1917
18. BUHTZ, H.: Über Schädigung des Darmes bei Röntgenbestrah-
lung.
Strahlentherapie 64:291:1939
19. Caster, W.O.: Tissue weights of the rat. changes follow-
Armstrong, W.D. ing 7000 R total body x-irradiation
Proc. Soc. exp. Biol. Med. N.Y. 91:126:1956
20. Catterall, M.: The effect of Radiation upon the heart.
Brit. Journ. Radiol. 33:159:1960
21. Ceelen, W.: Über Röntgenschäden des Darmes
Strahlentherapie 82:13:1950
22. Conard, R.A.: Effect of x-irradiation on intestinal moto-
lity of the rat.
A-mer. Journ. Physiol. 165:375:1951
23. Conard, R.A.: Effect of x-irradiation on weight and
contents of rat stomach, small and large
intestine.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. N.Y. 82:333:1953
24. Conard, R.A.: Dose dependence and sequential changes in
mouse small intestinal weight induced by
ionizing radiation.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. N.Y. 86:664:1954
25. Conard, R.A.: Some effects of ionizing radiation on the
physiology of the gastro-intestinal tract:
A review.
Rad. Res. 5:167:1956
26. Cooper, G.: Some consequences of pulmonary irradiation.
Amer. Journ. Roentgenol. 85:865:1961
27. Cottier, H.: Über die unterschiedliche Schädigung des
Lungengewebes durch therapeutische Röntgen-
bestrahlung.
Strahlentherapie 100:385:1956
28. Davidoff, L.M.: Effects of radiation applied to the brain
Dyke, C.G. and spinal cord.
Elsberg, E.A. Radiology: 31:451:1938
Tarlov, J.N.
29. Davison, Ch.: Radiation effects on nervous system and
Ellinger, F. roentgenpigmentation of gold fish (carassius
auratus)
Proc.Soc.exp. Biol. Med. N.Y. 49:491:1942
30. Desjardins, A.U.: The reaction of the pleura and lungs
to roentgen rays.
Amer. Journ. Roentgenol. 16:444:1926
31. Dietrich, W.: Über das Verhalten der Magen- und Darm-
Rost, F. sekretion bei Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 20:108:1925

32. Dihlmann, W.: Zur Morphologie, Theorie und Problematik der Strahlenspätsschäden im Zentralnervensystem.
Strahlentherapie 112:567:1960
33. Domagk, G.: Über experimentelle Schrumpfnieren
Verh. dtsch. path. Ges. 20. Tagung
Würzburg 1925, 418.
34. Domagk, G.: Die Röntgenstrahlenwirkung auf das Gewebe im besonderen betrachtet an den Nieren.
Morphologische und funktionelle Veräusserungen.
Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 77:525:1927
35. Domagk, G.: Röntgenstrahlenschädigung der Niere beim Menschen.
Med. Klin. 23:345:1927
36. Drescher, H.: Über örtliche Strahlenschäden als Folge der Behandlung von Collumcarzinomen.
Strahlentherapie 80:99:1949
37. Duggar, G.S.: Necrosis of the brain following
Stratford, J.G. roentgen irradiation.
Bouchard, J. Amer. Journ. Roentgenol. 72:953:1954
38. Eger, W.: Die Strahlenpneumonitis. Experimentelle
Gregl, A. Grundlagen - Klinik und Therapie.
Hippokrates-Verlag; Stuttg. 1965
39. Eichhorn, H.J.: Über die Häufigkeit von Strahlenfibrosen
Mateev, B. im gesunden Lungengewebe nach intensiver Strahlentherapie bei Bronchialkarzinomen.
Strahlenforsch. u. Strahlenbehandlg.
4:149:1963
40. Ellinger, F.: Direct or indirect action of röntgen rays on the brain.
Amer. Journ. Roentgenol. 47:755:1942.
41. Ellinger, F.: Changes in central nervous system of goldfish irradiated in depths of water phantom.
Davison, F. Radiology 39:92:1942
42. Emirgil, E.: Effects irradiation of chest on pulmonary
Heinemann, H.O. function in man.
Journ. appl. Physiol. 16:331:1961
43. Engelstad, R.B.: Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Lungen.
Acta radiol. (Stochh.) Suppl. 19:1:1934
44. Engelstad, R.B.: Über die Reaktion der Lungen auf Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 52:299:1935
45. Engelstad, R.B.: Über die Wirkungen der Röntgenstrahlen auf Ösophagus und Trachea.
Acta radiol. (Stochh.) 15:608:1934
46. Engelstad, R.B.: Über Magengeschwüre nach Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 53:139:1935

47. Enger, R.: Anatomische und funktionelle Veränderungen an
Preuschoff, P. der Niere nach Röntgenbestrahlung.
Virch. Arch. path. Anat. 283:489:1932
48. Ernst, H.: Fraktionierte Bestrahlung des Kaninchen-
gehirns mit dem 31-MeV-Betatron.
Strahlentherapie 110:518:1959
49. Evans, J.C.: Time-dose relationship of radiation;
fibrosis of lung. \
Radiology 74:104:1960
50. Feine, U.: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung
des akuten und des späten Strahlenschadens
der Niere
Strahlentherapie 108:408:1959
51. Fiebelkorn, H.J.: Über die Strahlenreaktionen der Lunge
Hillger, H. und der Pleura als Folge von Mamma-
karzinom-Bestrahlungen
Strahlentherapie 96:583:1955
52. Fike, R.R.: The occurrence of roentgen pleuropulmonitis in
treatment of the breast cancer.
Amer. Journ. Roentgenol. 27:509:1932
53. Fischer, B.: Über Bestrahlungsnekrosen des Darms.
Strahlentherapie 13:333:1922
54. Fischer, A.W.: Lokales Amyloid im Gehirn. Eine Spätfolge
Holfelder, H. von Röntgenbestrahlung.
Deut. Zeitschr. Chirurg. 227:475:1930
55. Fowler, J.F.: The estimation of Total Dose for Different
Numbers of Fractions in Radiotherapy
Brit. Journ. Radiology 38:365:1965
56. Friedmann, N.B.: Cellular dynamics in intestinal mucosa;
the effect of irradiation on epithelial
maturation and migration.
Journ. Exp. Med. 81:553:1945
57. Gabriel, G.: Die Beeinflussung von Tierorganen durch
Röntgenbestrahlung I. Mitteilung.
Strahlentherapie 22:107:1926
58. Gabriel, G.: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die
Niere.
Strahlentherapie 27:601:1928
59. Gauwerky, F.: Die Komplikationen bei der Radiumbehand-
lung der Kollumkarzinome und ihre Bedeutung
für den Behandlungserfolg.
Strahlentherapie 80:51:1949
60. Goldstein, M.B.: Blasenkomplikationen nach Bestrahlung
wegen Gebärmutterkrebs.
Krebsarzt 16:150:1961
61. Goodrich, W.: Laryngeal chondronecrosis following
roentgen therapy.
Amer. Journ. Roentgenol. 60:22:1948

62. Gowing, N.F.: Treatment of Carcinoma of the bladder. Symp. III. Pathological changes in the bladder following irradiation
Brit. Journ. Radiol. 33:484:1960
63. Graf, G. Dissertation, Marburg, 1964
64. Gynlakis-Várday, H.: Beiträge zur Frage der Strahlenschädigung der Niere (Experimentelle Studie)
Magy. Radiol. 13:298:1961
65. Hamanns, W.S.: The effect of Radiation on the Esophagus
Ashermann, L.V. Radiology 68:534:1957
66. Hartmann, F.W.: Experimental nephritis produced by irradiation
Bollinger, A. Doub, H.P. Amer. Journ. Med. Sci. 172:487:1926
67. Hartmann, F.W.: Heart lesions produced by deep x-ray.
et. al. experimental and clinical study.
Bull. John Hopkins Hosp. 41:36:1927
68. Hartweg, H.: Über Komplikationen von Seiten des Herzens und des Kreislaufs bei Bestrahlung des Thorax.
Strahlenforsch. u. Strahlenbehandlg. 2:108:1961
69. Hecht, H.: Die indirekte Wirkung einer Röntgenbestrahlung der Hypophysen-Zwischenhirnregion auf die Permeabilität der Kapillaren des Menschen.
Neumayr, A. Thurnier, B. Strahlentherapie 91:261:1953
70. Heinecke, H.: Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Tiere.
Münch. med. Wschr. S. 2090; 1903
71. Heinecke, H.: Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf innere Organe.
Münch. med. Wschr. S. 785; 1904
72. Henzi, H.: Zur pathologischen Anatomie der Lungenveränderungen nach hohen Dosen von Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 100:275:1956
73. Hess, F.: Indikationsstellungen, Methoden und Ergebnisse der Megavolttherapie bei malignen Tumoren im Kopf- und Halsbereich.
Beckmann, G. Deutscher Röntgenkongress 1964; Teil B. Urban u. Schwarzenberg, München u. Berlin.
74. Hicks, S.P.: Acute necrosis and malformation of developing mammalian brain caused by x-ray.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 75:485:1950
75. Hicks, S.P.: Effects of acute radiation on the adult mammalian central nervous system.
Montgomery, P.O. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 80:15:1952
76. Hicks, S.P.: Effects of ionizing radiation on the adult and embryonic nervous system.
Ass. Res. nerv. Dis. Proc. 32:439:1953
77. Hicus, S.P.: Time-intensity factors in radiation response.
et. al. Arch. Path. 61:226:1956
78. Hoffmann, V.: Strahlenschäden der Harnwege
Münch. med. Wschr. 104:2485:1962

79. Hofmann, D.: Über Ursachen und zeitliches Auftreten von Harnwegskomplikationen nach Bestrahlung des Kollumkarzinoms.
Geburtsh. u. Frauenheilk., 19:789:1959
80. Hollstein, K.: Über Früh- und Spätreaktionen von Blase, Darm und Haut nach Radium und Röntgenbestrahlung bösartiger gynäkologischer Tumoren.
Strahlentherapie 87:295:1952
81. Holsten, D.R.: Erfahrungen mit der Orthovolt- und Telekobalttherapie bei 207 Ösophaguskarzinomen.
Strahlentherapie 123:323:1964
82. Holthusen, H.: in: Hänisch, G.F.
Holthusen, H.: Einführung in die Röntgenologie
G. Thieme, Stuttgart 1947
83. Hubert, W.: Über Strahlenspätreaktionen an der Blase und Mastdarm und ihre Behandlung.
Strahlentherapie 79:113:1949
84. Impiombato, G.: La radiosensibilità del tessuto renale
Radiol. med. 22:487:1935
85. Bennings, F.L.: Development of Experimental Radiation Arden, A.
Pneumonitis.
Arch. Path. 71:437:1961
86. Bessen, F.: Zur Technik der Behandlung intrathorakaler Leiden mit Röntgenstrahlung.
Rzewuski, A.
Fortschr. Röntgenstr. 14:422:1909
87. Jones, A.: Effects of radiations on the heart
Wedgwood, J.
Brit. Journ. Radiol. 33:138:1960
88. Jüngling, O.: Über Röntgenschädigung des Kehlkopfes und Vorschläge zu dessen Verhütung.
Strahlentherapie 15:18:1923
89. Kalbfleisch, H.: Spätveränderungen im menschlichen Gehirn nach intensiver Röntgenbestrahlung des Kopfes.
Strahlentherapie 76:584:1946
90. Kaestle, G.: Diskussionsbemerkung.
Verh. dtsh. Röntg.-Ges. 13:147:1922
91. Karlin, M.: Zur Frage nach der Wirkungen der Röntgenstrahlen auf die Lunge und das Herz der Tiere
Mogilnitzki, B.
Frankf. Ztschr. Path. 43:434:1932
92. Kepp, R.K.: Grundlagen der Strahlentherapie
Georg-Thieme-Verlag 1952
93. Kindt, P.H.: Röntgenschäden nach Bestrahlung medianer Hirngewächse.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 191:55:1953
94. Konecny, M.: Akute Bestrahlungsfibrose der Lunge.
Kabela, M.
Radiol. diagnost. (Berl.) 3:27:1962
95. Kosmider, St.: Untersuchung über Verteilung und Aktivität einiger Enzyme der Dünndarmschleimhaut in verschiedenen Stadien akuter Strahlenkrankheit.
Jones, J.
Kaiser, J.
Strahlentherapie: 124:261:1964

96. Krogh, E.: Experimental irradiation damage of the cerebellum demonstrated by Einarson's galloxyanin-chromalum staining method. III. Congr. Intern. Neuropath. Brüssel 1957 Rapports et Discussions p. 287
97. Kuemmerle, H.P.: Strahlenfrühreaktionen und Dysbakterie- m
probleme bei der Strahlentherapie des weib-
lichen Genitalkarzinoms. Eine klinisch
experimentelle Studie. Zu den Problemen
ihrer Prophylaxe und Therapie.
Strahlentherapie 115:72:1961
98. Lampert, P.: Disseminated demyelination of the brain
et. al. following 60 (gamma) radiation.
Arch. Path. 68:322:1959
99. Lauche, A.: Die interstitiellen Lungenentzündungen
Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. Path.
Bd. III, 1. S. 832. J. Springer 1928
100. Leach, J.E.: The effect of high voltage roentgen rays
Sugiura, K. on the of the adults rats.
Amer. Journ. Roentg. 45:414:1941
101. Leblond, C.P.: Renewal of cell populations.
Walker, B.E. Physiol. Rev. 36:255:1956
102. Leisner, H.: Acta. obst. gynec. Scand.
Kjellgren, O. 38:544:1959
103. Lindgren, M.: On tolerance of braun tissue and sensitivity
of the brain tumors to irradiation.
Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 170:5:1958
104. Luxton, R.W.: Radiation Nephritis
Quart. Journ. Med. 22:215:1953
105. Luxton, R.W.: The Clinical and Pathological Effects of
Renal Irradiation.
in: Progress in Radiation Therapie; Vol II.
edited. by Franz Buschke.
106. Luxton, R.W.: Radiation Nephritis
Kunkler, P.B. Acta Radiologica
Therapie, Physics, Biology
2:169:1964
107. Lüdin, M.: Lungenveränderungen nach experimenteller
Werthmann, A. Röntgenbestrahlung
Strahlentherapie 38:684:1930
108. Lyman, R.S.: Effect of roentgen rays on the central ner-
vous system. Results of Large doses on the
et. al. brain of adults dogs.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic) 29:56:1933
109. Markiewicz, T.: Über Spätschädigungen des Gehirns durch
Röntgenstrahlen.
Z. ges. Neurol. Psychiatr. 152:548:1935
110. Mateev, B.: Über Strahlenreaktionen an der menschlichen
Schröder, H. Lunge nach Bestrahlung von Bronchialcarci-
nomen.
Arch. f. Geschwulstforschung 22:173:1964
111. Mc Garth, R.A.: X-ray induced abnormal differentiation of
the small intestine in the mouse.
Int. Rad. Biol. 1:80:1959

112. Mc Garth, R.A.: Cell migration and abnormal crypt-cell enlargement in the small intestine of x-irradiated mice.
Int. Journ. Rad. Biol. 2:177:1966
113. Mc Intosh, H.C.: Changes in the lungs and pleura following roentgen treatment of cancer of the breast by prolonged fractional method.
Radiology 37:550:1934
114. Mc. Intosh, H.C.: A study of radiation pneumonitis
Amer. Journ. Roentgenol. 41:605:1939
115. Miescher, G.: Über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Sekretion des Magens
Strahlentherapie 15:252:1923
116. Mole, R.H.: The DNA content of the small intestine as a quantitative measure of damage and recovery after whole body irradiation.
Int. Journ. Rad. Biol. 1:29:1959
117. Montagna, W.: A cytological study of the intestinal epithelium of the mouse after total-body X-irradiation.
Journ. Nat. Cancer Inst. 15:1703:1955
118. Moser, F.: Die experimentelle Strahlennephritis bei Kaet. al. ninchen.
Strahlentherapie 114:76:1961
119. Neeff, Th.C.: Zur Vermeidung von Nebenwirkungen an der Harnblase bei der Strahlentherapie des Gebärmutterkrebses.
Strahlentherapie: 64:113:1939
120. Neeff, Th.C.: Die Bestimmung der Radium-Toleranzdosen auf Grund der Nebenwirkungen an der Harnblase bei der Strahlenbehandlung der Gebärmutterkrebs
Strahlentherapie 70:11:1941
121. Nuvolone, U.: La radiosensibilità del parenchima renale
Radio. biol. lat. (Milano) 3:177:1960
122. Nygard, O.F.: Effects of x-irradiation on DNA metabolism
Potter, R.L. in various tissues of the rat. II. Recovery after Sublethal doses of irradiation.
- 122a) Nygard, O.F.: Effett of x-irradiation on DNA metabolism
Potter, R.L. in various tissues of the rat. I. Incorporation of c 14-Thymialine into DNA during the first 24 hours postirradiation.
Rad. Res. 12:120:1960
123. O'Connell, J.: Observations on the roentgen treatment of Brunschwig, A. intracranial gliomata with especial references to the effects of irradiation upon the surrounding brain.
Brain 60:230:1937
124. Oehlert, G.: Med. Klinik, 495:1958
125. Oeser, H.: Strahlenbehandlung der Geschwülste.
Sonderbände zur Strahlentherapie Bd. 31
Urban u. Schwarzenberg 1954

126. O'Hare J.P.: Boston med. surg. J. 194:43:1926
et. al. zit. nach:
127. Paterson, R.: Renal damage from radiation during treatment of seminoma testis.
Fac. Radiol., Lond. 2:270:1952
128. Penny Becker, J.: Necrosis of the brain due to radiation
Russel, D.S. thérapie.
Journ. Neurol. Neurosurg. Psychiat.
11:183:1948
130. Rachanow, A.: Zur Frage über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das ZNS.
Strahlentherapie 23:318:1926
131. Redd, B.L.: Radiation nephritis.
Review, casereport and animal study,
Amer. Journ. Roentgenol. 83:88:1960
132. Reisner, A.: Der Hauterythemverlauf bei fraktionierter Verabfolgung großer Strahlenmengen.
Fortschr. Röntgenstr. 45:293:1932
133. Remé, H.: Zur Klinik von Strahlenreaktionen am Darm und am Harnleiter nach Unterleibsbehandlung.
Internist 4:168:1963
134. Rexed, B.: Effect of high energie protons on the brain of
et. al. the rabbit.
Acta radiol. (Stockh.) 53:289:1960
134. Ricketts, W.E.: Effects of roentgen irradiation in gastric
et. al. mucosa.
Gastroentr. 11:818:1948
135. Ries, J.: Die Radiumdosimetrie beim Uterus-Carcinom
Strahlentherapie 82:23:1950
136. Rubenstone, A.J.: Radiation nephritis. A clinico-pathologic
Fitsch, L.B. study.
Amer. Journ. Roentgenol. 33:545:1962
137. Rübe, W.: Über elektroencephalographische Veränderungen nach Röntgenbestrahlung des Gehirns (Meersch.)
Fortschr. Röntgenstr. 91:789:1959
138. Russel, D.S.: Experimental radionecrosis of the brain in
et. al. rabbits.
Journ. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.
12:187:1949
139. Sarre, H.: Bestrahlungsfibrose, Bestrahlungsnephritis
Moser, F. und isolierte Hypertonie nach Röntgenbestrahlung der Nieren.
Deut. med. Journ. 12:232:1961
140. Sieber, F.: Lungenveränderungen nach Co 60-Bestrahlung
Clausnitzer, W. und Bewegungsbestrahlung des Oesophaguscarcinoms.
Radiobiol. Radioth. (Berl.) 4:99:1963
141. Sinner, W.: Strahlenpneumopathien des Rückenmarks.
Strahlentherapie 125:219:1964
142. Smith, J.C.: Radiation pneumonitis. A. Review
Amer. Rev. Resp. Dis. 87:647:1963

143. Sweany, S.K.: Effects of chest irradiation. on pulmonary
et. al. function
Journ. clin. Invest. 38:587:1959
144. Schairer, E.: Röntgenstrahlenschädigung der Lunge mit
Krombach, E. tödlichem Ausgang.
Strahlentherapie 64:267:1939
145. Scherer, E.: Strahlenpathologie der Zelle.
Stender, H.S. Thieme Verlag 1963
146. Schneider, R.: Das Herz bei der Tiefentherapie intra-
thorokaler Tumoren unter besonderer Berücksichtigung der Telekobaltbestrahlung
Strahlentherapie 115:366:1961
147. Scholz, W.: Die morphologischen Veränderungen des Hirnge-
webes unter dem Einfluss von Röntgen- und Radiumstrahlen.
Atti I. Congr. Internat. Elettro radiobiol.
2:1051:1934
148. Scholz, W.: Experimentelle Röntgenschäden am Rückenmark
et al. des erwachsenen Kaninchen
Psychiat. Neurol. jap. 61:417:1959
149. Scholz, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwir-
kung von Röntgenstrahlen.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 150:765:1934
150. Scholz, W.: Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Rönt-
gen- und Radiumstrahlen.
Klin. Wschr. 14:189:1935
151. Scholz, W.: Morphological effects of repeated low dosage
et. al. and single high dosage application of x-irra-
diation to the central-nervous system. In:
Response of the Nervous System to Ionizing Ra-
diation.
Academic Press, New York - London 1962
152. Scholz, W.: Late damage from roentgen irradiation of the
HSÜ, K. human brain.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic) 40:40:1938
- 153.: Scholz, W.: La pathologie des radiations ioniques.
Discussion des rapports sur le système nerveux
central.
III. Congr. Internat. Neuropath. Brüssel, 1957,
Rapports et Discussions S. 272
154. Schultze, B.: Autoradiographische Untersuchung zum Mechanis-
et. al. mus der Eiweissneubildung in Ganglien-
zellen.
Beitr. Path. Anat. 120:58:1959
155. Schümmelfelder, N.: Fluoreszenzmikroskopische und cyto-
chemische Untersuchungen über Frühschäden in
Kleinhirn der Maus nach Röntgenbestrahlung.
III. Congr. Internat. Neuropath. Brüssel,
1957
Rapports et Discussions S. 295
156. Schümmelfelder, N.: Strahlennekrosen am Kleinhirn nach ein-
et. al. zeitiger hochdosierter Röntgenbestrah-
lung
Virch. Arch, path. Anat. 334:32:1961

- Schürch, O.: Strahlenveränderungen an abdominalen Organen
- Uehlinger, E. Dtsch. Zschr. Chir. 245:261:1935
- Schweizer, E.: Über spezifische Röntgenschäden des Herzmuskels
Strahlentherapie 18:812:1924
159. Stender, H.S.: Erfahrungen und Methoden bei der Bewegungs-
Hagemann, G. bestrahlung mit Telekobolt.
Deutscher Roentgenkongress 1964; Teil B,
Strahlenbehandlung und Strahlenbiologie
(Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin 1965)
160. Stevenson, L.D.: Myomalacia of the cervical portion of the
Eckhardt, R.E. spinal cora, probably a result of roentgen
therapy.
Arch. Path. 39:109:1945
161. Storer, J.B.: The relative biological effectiveness of
various ionizing radiations in mammalian
systems.
Rad. Res. 6:188:1957
162. Strandquist, M.: Studien über die kumulative Wirkung der
Röntgenstrahlen bei Fraktionierung.
Acta. radiol. 1944, Suppl. LV
163. Thibaudeau, A.: Histological findings in hearts which have
Mattick, W.: been exposed to radiation in the course
of treatment of adj. organs.
Journ. Cancer. Res. 13:251:1929
164. Tischer, H.: Histologische und cytologische Studien an der
Scheiller, E. intravaginal bestrahlten Scheidewand.
Strahlentherapie 89:456:1952
165. Tillotson, F.W.: Nucleoprotein changes in gastrointestinal
Warren, S.H. tract after irradiation.
Radiology 61:249:1953
166. Toal, J.N.: Effect of total - body x-irradiation from
et. al. near - threshold to tissue - lethal doses on
small-bowel epithelium of the rat. II. Changes
in Nucleic acid and protein synthesis in relation to cell division.
Journ. Nat. Cancer Inst. 21:63:1958
167. Voegt, H.: Röntgenschäden der Lunge beim Menschen
Virch. Arch. path. Anat. 302:468:1938
168. Wachowski, T.J.: Degenerative effects of large doses of
Chenault, H.: roentgen rays on the human brain.
Radiology 45:227:1945
169. Wachsmann, F.: Grundsätzliches zur Frage der Fraktionierung bei der Röntgenbestrahlung bösartiger
Geschwülste.
3 Mitteilungen
Strahlentherapie
73:636:1946 (I.)
73:649:1943 (II.)
73:663:1943 (III.)
170. Wachtler, F.: Der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Magensekretion.
Strahlentherapie 12:556:1921

- 170a. Wachtler, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Motorik des röntgenbestrahlten Dünndarms. Strahlentherapie 87:415:1952
171. Warren, Sh.: Radiation Pneumonitis. Experimental and Gates, O. Pathologic Observations. Arch. Path. 30:440:1940
172. Warren, Sh.: Effects of radiation on normal tissues. VII. Effects of radiation on the urinary system. Virch. Arch., path. Anat. 34:1079:1942
173. Warren, Sh.: Pathology and pathologic diagnosis of ra-Friedmann, N.P. diation lesions in the gastrointestinal tract. Amer. Journ. Path. 18:499:1942
174. Weber, B.: Cellular dynamics in the intestinal mucosa: et. al. Quantitative measurements of the effects of nitrogen mustard and irradiation on cellular division and differentiation. Cancer 4:1250:1951
175. Weishaar, J.: Strahlenbehandlungsart beim Collumcarcinom Mayer, G. und Nebenerscheinungen. Strahlenverträglichkeit, Früh- und Spätreaktion an Blase und Darm, Fisteln, Rezidive. Beobachtungen: 1949-57. Strahlentherapie 115:556:1961
176. Werthmann, A.: Experimentelle Röntgenschädigung des Herzmuskels Strahlentherapie 38:702:1930
177. Weyeneth, R.: Spätschäden nach Pyelographie mit Thorotrast. Zschr. Urol. 61:513:1958
178. Whitfield, AG.: Pulmonary irradiation effects and their ~~xxxx~~ treatment with Gartisone and Acth. et. al. Journ. Fac. Radiol. (Bristol.) 6:12:1954
179. Widmann, B.P.: Irradiation pulmonary fibrosis. Amer. Journ. Roentgenol. 47:24:1942
180. Werner, P.: Über das Auftreten von bösartigen Neubildungen an den weiblichen Genitalien nach Röntgentiefenbestrahlungen. Wien, Klin. Wschr. 38:403:1925
181. Willis, D.A.: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Bachem, A. Niere. Strahlentherapie 27:121:1928
182. Wilson, C.: Lancet 9:1958 et. al. (zit. nach Scherer-Stender (145))
183. Wintz, H.: Röntgenschädigungen in der Tiefentherapie. Fortschr. Röntgenstr. Kongr. Heft. 30:133:1922
184. Wintz, H.: Die Röntgenbehandlung des Mammacarcinoms. In: Meyers Lehrbuch d. Strahlentherapie Bd. 42; S. 1001. Urban u. Schwarzenberg 1929
185. Wohlaue, F.: Der Einfluss der Röntgenstrahlen auf das Lungengewebe (Meersch.) Dtsch. med. Wschr. 35:1704:1909

186. Wulf, K.: Die Pathogenese der pulmonalen hyalinen Membranen.
Kloos, K. Dtsch. med. Wschr. 84:78:1959
187. Zeman, W.: Die Toleranzdosis des Hirngewebes bei Röntgen-
tiefenbestrahlung.
Strahlentherapie 81:549:1950
188. Zeman, W.: Veränderungen durch ionisierende Strahlen.
In: Handbuch der speziellen pathologischen Ana-
tomie und Histologie Bd. 33; Teil 3, S. 340.
Springer-Verlag 1955
189. Zeman, W.: Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumor-
kranken Gehirn.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 182:713:1949
190. Zeman, W.: Tolerance of mousebrain tissue to high-energy
et. al. deuterons.
Science 130:1760:1959
191. Zeman, W.: Chemical and enzymatic in nerve cells irradiated
et. al. with high energy deuteron microbeams.
In: Response of the Nervous System to Ionizing
Radiation.
Academic Press, New York-London 1962
192. Zimmern, A.: Die Radiosensibilität des Nervengewebes.
Chavany, J.A. Strahlentherapie 41:482:1931
193. Zollinger, H.U.: Histologische Befunde nach experimenteller
Röntgenbestrahlung der Niere
Schweiz. Zschr. Path. u. Bakt. 14:349:1951
(a)
194. Zollinger, H.U.: Hypertonie nach experimenteller Röntgenbe-
strahlung einer Niere bei Ratten.
Schweiz. Zschr. Path. u. Bakt.
14:366:1951 (b)
195. Zollinger, H.U.: Radio-Histologie und Radio-Histopathologie
Abschnitt Niere im Handbuch der Allg.Path.
X/1, S. 220. Springer Verlag 1960
196. Zuppinger, A.: Spätveränderungen nach protrahiert fraktio-
nierter Röntgenbestrahlung im Bereich der
oberen Luftwege.
Strahlentherapie 70:361:1941
197. Zuppinger, A.: Die Strahlenveränderungen der Lunge.
In Handbuch d. Inn.Med. IV Auflg. Bd. IV/2.
Springer-Verlag 1956:
198. Zülch, K.J.: Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwül-
ste und die sogenannte Strahlen-Spätnekrose des
Hirns.
Dtsch. med. Wschr. 85:293:1960

Herrn Prof. Stender danke ich für die Überlassung
des Themas und seine wertvollen Hinweise bei der
Anfertigung der Arbeit.

Lebenslauf.

Am 27.9.1937 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Julius Lillemeier und seiner Ehefrau Herta, geborene Arnold, in Castrop-Rauxel geboren.

Im Herbst 1944 erfolgte in Hinderburg die Einschulung in die Grundschule. Diese Schule besuchte ich bis Anfang 1945. Im Frühjahr 1945 waren meine Eltern und ich gezwungen, wegen der allgemeinen Kriegswirren Oberschlesien zu verlassen. Die Flucht führte uns über Schleswig-Holstein nach Stadthagen. Nach weiteren 3 Grundschuljahren wurde ich hier Schüler der Staatlichen Oberschule Stadthagen. Durch einen Arbeitsplatzwechsel meines Vaters bedingt, zog meine Familie im Herbst 1949 nach Dortmund. Hier besuchte ich das Max-Planck-Gymnasium und bestand an dieser Schule am 21.2.1958 meine Reifeprüfung. Im Anschluß daran war ich als Wehrpflichtiger ein Jahr bei der Bundeswehr.

Im Jahre 1959 begann ich im Sommersemester das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg. Nach dem 2. Semester habe ich das Vorphysikum und nach dem 5. Semester das Physikum bestanden. Während des 7. Semesters war ich an der Universität Wien immatrikuliert. Im 8. Semester habe ich das Medizinstudium wieder an der Universität in Marburg fortgesetzt und hier am 25.2.65 das medizinische Staatsexamen bestanden. Im Anschluß daran war ich 6 Monate als Medizinalpraktikant an der Strahlenklinik der Universität Marburg tätig. Zur Zeit arbeite ich auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses "Bethanien" in Dortmund-Hörde.

Meine akademischen Lehrer waren folgende Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg: Beckmann, Bock, Braun-Felco, Büchner, Exner, Gedigk, Grebe, Gross, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Kessler, Lang, Linneweh, Lübbers, Mahr, v. Manger-König, Martini, Mattes, Maurath, du Monil de Rochemont, Müller, Neubauer, Niessing, Nieth, Oksche, Petry, Saurer, Seidel, Siegert, Siess, Stender, Straub, Streicher, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schrappe, Schölmerich, Schwaiger, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle;

In Wien: Breitenberg, Fuchsig, Lenger, Lauda, Neuhold, Novotny, Obiditsch-Mayer, Swoboda.

